

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации  
 федеральное государственное автономное  
 образовательное учреждение высшего образования  
 «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (ТПУ)

Школа Инженерная школа ядерных технологий  
 Направление подготовки 14.04.02 «Ядерная физика и технологии»  
 Отделение школы (НОЦ) Отделение ядерно-топливного цикла

### МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

Тема работы
<b>Лучевая терапия с синхронной модуляцией интенсивности. Применение при лечении опухолей головы и шеи.</b>

УДК 615.849.5:616-001.28:618.146

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
0AM7M	Кулиева Анжелика Тофиковна		

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОЯТЦ ИЯТШ	Сухих Е.С.	канд. физ.- мат. наук		

### КОНСУЛЬТАНТЫ ПО РАЗДЕЛАМ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОСГН ШБИП	Меньшикова Е.В.	канд. филос. наук		

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ассистент ОЯТЦ ИЯТШ	Гоголева Т.С.	канд. физ.-мат. наук		

### ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Руководитель ООП	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ядерная медицина (медицинская физика)	Черепенников Ю.М.	канд. тех. наук		

## ПЛАНИРУЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОБУЧЕНИЯ ПО ООП

Код	Результат обучения*	Требования ФГОС ВО, СУОС, критериев АИОР, и/или заинтересованных сторон
P1	Применять глубокие, математические, естественнонаучные, социально-экономические и профессиональные знания для теоретических и экспериментальных исследований в области медицинской физики и ядерной медицины в профессиональной деятельности.	Требования ФГОС (ОПК-1,2, ПК-3, ОК-1,3), Критерий 5 АИОР (п.1.1), требования Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по ЕКС к должности «медицинский физик».
P2	Ставить и решать инновационные инженерно-физические задачи, реализовывать проекты в области медицинской физики и ядерной медицины.	Требования ФГОС (ПК-9,10,13, 14, 15, ОПК-1,3), Критерий 5 АИОР (пп.1.2), требования Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по ЕКС к должности «медицинский физик»
P3	Создавать теоретические, физические и математические модели, описывающие распространение и взаимодействие ионизирующих излучений с веществом и живой материей, процессы в ускорителях, процессы и механизмы переноса радиоактивности в окружающей среде.	Требования ФГОС (ПК-1,13, 22, ОК-2, ОПК-1), Критерий 5 АИОР (п.1.3), требования Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по ЕКС к должности «медицинский физик»
P4	Разрабатывать новые алгоритмы и методы: расчета современных физических установок и устройств для медицины; измерения характеристик полей ионизирующих излучений; исследований в медицинской физике и ядерной медицине.	Требования ФГОС (ПК-2, 4, 6, 8, ОК-2, ОПК-1), Критерий 5 АИОР (п.1.4), требования Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по ЕКС к должности «медицинский физик»
P5	Оценивать перспективы развития медицины, анализировать радиационные риски и сценарии потенциально возможных аварий, разрабатывать меры по снижению рисков и обеспечению радиационной безопасности руководствуясь законами и нормативными документами, составлять экспертное заключение.	Требования ФГОС (ПК-5, 7, 11, 12, ОК-2, ОПК-1), Критерий 5 АИОР (п.1.4), требования Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по ЕКС к должности «медицинский физик»
P6	Проектировать и организовывать инновационный бизнес, разрабатывать и внедрять новые виды продукции и технологий, формировать эффективную стратегию и активную политику риск-менеджмента на предприятии, применять методы оценки качества и результативности труда персонала, применять знание основных положений патентного законодательства и авторского права Российской Федерации.	Требования ФГОС (ПК-16-21, 23), Критерий 5 АИОР (п.1.5), требования Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по ЕКС к должности «медицинский физик»
P7	Демонстрировать глубокие знания социальных, этических и культурных аспектов инновационной профессиональной деятельности.	Требования ФГОС (ОПК-1, 3, ОК-3), Критерий 5 АИОР (пп.2.4, 2.5)

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации  
федеральное государственное автономное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (ТПУ)

Школа Инженерная школа ядерных технологий  
Направление подготовки (специальность) 14.04.02 «Ядерные физика и технологии»  
Отделение школы (НОЦ) Отделение ядерно-топливного цикла

УТВЕРЖДАЮ:

Руководитель ООП

\_\_\_\_\_  
(Подпись) (Дата) Черепенников Ю.М.  
(Ф.И.О.)

### ЗАДАНИЕ

#### на выполнение выпускной квалификационной работы

В форме:

магистерской диссертации
--------------------------

(бакалаврской работы, дипломного проекта/работы, магистерской диссертации)

Студенту:

Группа	ФИО
ОАМ7М	Кулиевой Анжелике Тофиковне

Тема работы:

Лучевая терапия с синхронной модуляцией интенсивности. Применение при лечении опухолей головы и шеи.	
Утверждена приказом директора (дата, номер)	3581/с от 07.05.2019 г.

Срок сдачи студентом выполненной работы:	
--	--

### ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

<p><b>Исходные данные к работе</b> <i>(наименование объекта исследования или проектирования; производительность или нагрузка; режим работы (непрерывный, периодический, циклический и т. д.); вид сырья или материал изделия; требования к продукту, изделию или процессу; особые требования к особенностям функционирования (эксплуатации) объекта или изделия в плане безопасности эксплуатации, влияния на окружающую среду, энергозатратам; экономический анализ и т. д.).</i></p>	<p>Руководство по использованию программного обеспечения Monaco</p>
--	---

<p>Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов</p> <p><i>(аналитический обзор по литературным источникам с целью выяснения достижений мировой науки техники в рассматриваемой области; постановка задачи исследования, проектирования, конструирования; содержание процедуры исследования, проектирования, конструирования; обсуждение результатов выполненной работы; наименование дополнительных разделов, подлежащих разработке; заключение по работе).</i></p>	<p>1. Обзор источников литературы по онкологическим заболеваниям области головы и шеи, по методам терапии данных заболеваний.</p> <p>2. Обзор литературных источников на тему лучевой терапии, применяемых методик и радиобиологических критериев, на основе которых строится режим фракционирования ЛТ.</p> <p>3. Создание планов лучевой терапии для выбранных пациентов. Проведение расчётов и анализ полученных данных.</p> <p>4. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение;</p> <p>5. Социальная ответственность.</p>
---	--

**Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы**

*(с указанием разделов)*

Раздел	Консультант
Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	Меньшикова Е.В.
Социальная ответственность	Гоголева Т.С.
Иностранный язык	Шайкина О.И.

Названия разделов, которые должны быть написаны на русском и иностранном языках:

Введение
Статистика заболеваемости
Классификация рака областей головы и шеи по TNM
Методы лечения опухолей H&N
Лучевая терапия
Оконтурирование
Радиобиологические параметры облучения

Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику	
--	--

**Задание выдал руководитель / консультант:**

Должность	ФИО	Учёная степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОЯТЦ ИЯТШ	Сухих Е.С.	к.ф.-м.н.		

**Задание принял к исполнению студент:**

Группа	ФИО	Подпись	Дата
0AM7M	Кулиева Анжелика Тофиковна		

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации  
 федеральное государственное автономное  
 образовательное учреждение высшего образования  
 «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (ТПУ)

Школа Инженерная школа ядерных технологий  
 Направление подготовки (специальность) 14.04.02 «Ядерная физика и технологии»  
 Уровень образования Магистратура  
 Отделение школы (НОЦ) Отделение ядерно-топливного цикла  
 Период выполнения 2017/2018, 2018/2019 учебные годы

Форма представления работы:

Магистерская диссертация
(бакалаврская работа, дипломный проект/работа, магистерская диссертация)

### КАЛЕНДАРНЫЙ РЕЙТИНГ-ПЛАН выполнения выпускной квалификационной работы

Срок сдачи студентом выполненной работы:	
--	--

Дата контроля	Название раздела (модуля) / вид работы (исследования)	Максимальный балл раздела (модуля)
29.12.2017	1. Составление технического задания и выбор направления исследований	10
31.05.2018	2. Разработка общей методики проведения исследований	10
28.08.2018	3. Подбор и изучение материалов по теме	10
30.04.2019	4. Получение необходимых экспериментальных данных и проверка полученных результатов	20
30.04.2019	5. Обработка полученных данных	20
15.05.2019	6. Оформление выполненной работы	15
01.06.2019	7. Подготовка к защите диссертационной работы	15

**СОСТАВИЛ:**

**Руководитель ВКР**

Должность	ФИО	Учёная степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОЯТЦ ИЯТШ	Сухих Е.С.	к.ф.-м.н.		

**СОГЛАСОВАНО:**

**Руководитель ООП**

Должность	ФИО	Учёная степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОЯТЦ ИЯТШ	Черепенников Ю.М.	к.т.н.		

## ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»

Студенту:

Группа	ФИО
0AM7M	Кулиевой Анжелике Тофиковне

Школа	Инженерная школа ядерных технологий	Отделение школы (НОЦ)	Отделение ядерно-топливного цикла
Уровень образования	Магистратура	Направление/специальность	14.04.02 «Ядерные физика и технологии»

### Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:

1. Описание рабочего места (рабочей зоны, технологического процесса, механического оборудования) на предмет возникновения:	<ul style="list-style-type: none"> <li>– вредных проявлений факторов производственной среды (вредные вещества, освещение, шумы, вибрации, электромагнитные поля, ионизирующие излучения);</li> <li>– опасных проявлений факторов производственной среды (электрической, пожарной природы).</li> </ul>
2. Перечень законодательных и нормативных документов по теме	<ul style="list-style-type: none"> <li>– требования охраны труда при работе на ПЭВМ;</li> <li>– электробезопасность;</li> <li>– пожаровзрывобезопасность;</li> <li>– радиационная безопасность.</li> </ul>

### Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

1. Анализ выявленных вредных факторов проектируемой производственной среды в следующей последовательности:	<ul style="list-style-type: none"> <li>– действие фактора на организм человека;</li> <li>– приведение допустимых норм с необходимой размерностью (со ссылкой на соответствующий нормативно-технический документ);</li> <li>– предлагаемые средства защиты (коллективные и индивидуальные).</li> </ul>
2. Анализ выявленных опасных факторов проектируемой производственной среды в следующей последовательности:	<ul style="list-style-type: none"> <li>– электробезопасность (в т.ч. статическое электричество, средства защиты);</li> <li>– пожаровзрывобезопасность (причины, профилактические мероприятия, первичные средства пожаротушения).</li> </ul>

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	
--	--

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Учёная степень, звание	Подпись	Дата
Ассистент ОЯТЦ ИЯТШ	Гоголева Т.С.	канд. физ.-мат. наук		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
0AM7M	Кулиева Анжелика Тофиковна		

**ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА  
«ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ, РЕСУРСОЭФФЕКТИВНОСТЬ И  
РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ»**

Студенту:

Группа	ФИО
0AM7M	Кулиева Анжелика Тофиковна

Школа	ИЯТШ	Отделения	Ядерно-топливного цикла
Уровень образования	магистратура	Направление/специальность	14.04.02 Ядерные физика и технологии/ Ядерная медицина

**Исходные данные к разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»:**

1. Стоимость ресурсов научного исследования (НИ): материально-технических, энергетических, финансовых, информационных и человеческих	Затраты на спецоборудование 224 000 руб. Основная заработная плата исполнителей темы 129 224 руб. Дополнительная заработная плата исполнителей темы 12 922 руб. Отчисления во внебюджетные фонды 38 521 руб. Накладные расходы 1 578 руб.
2. Нормы и нормативы расходования ресурсов	Тариф на промышленную электроэнергию 5,8 за 1 кВт·ч Районный коэффициент города Томска -1,3
3. Используемая система налогообложения, ставки налогов, отчислений, дисконтирования и кредитования	Размер страховых взносов - 30%. Пониженная ставка - 27,1%.

**Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:**

1. Оценка коммерческого потенциала, перспективности и альтернатив проведения НИОКР с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения	Оценочная карта конкурентных технических решений
2. Планирование и формирование бюджета научных исследований	Иерархическая структура работ
3. Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования	Оценка конкурентоспособности технических решений Матрица SWOT График проведения и бюджет НИОКР Диаграмма Ганта

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	
--	--

**Задание выдал консультант:**

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент отделения социально- гуманитарных наук	Меньшикова Е.В.	к.ф.н.		



**Задание принял к исполнению студент:**

<b>Группа</b>	<b>ФИО</b>	<b>Подпись</b>	<b>Дата</b>
0AM7M	Кулиева Анжелика Тофиковна		

## Реферат

Выпускная квалификационная работа содержит 133 с., 13 рис., 33 табл., 26 источников, 2 приложения.

Ключевые слова: лучевая терапия, лучевая терапия с модуляцией интенсивности, опухоль, онкология, голова и шея, буст, радиология.

**Цель работы:** Оценить эффективность последовательного и одновременного интегрированного бустов при лечении опухолей головы и шеи.

### **Задачи:**

1. Рассмотреть клинический опыт применения лучевой терапии при опухолях головы и шеи.
2. Создать планы лечения пациентов по методике симультанного и последовательного бустов.
3. Произвести качественную оценку полученных планов на основе гистограмм доза-объём.
4. Произвести количественную оценку планов по следующим критериям:
  - 4.1. Оценить полученные планы по физической дозе.
  - 4.2. Произвести оценку планов на основе критериев BED и EQD2.

### **Список определений, обозначений и сокращений**

КТ – компьютерная томография;

ЛТ – лучевая терапия;

ЛТМИ – лучевая терапия с модуляцией интенсивности;

MPT – магнитно-резонансная томография;

3D-CRT – трёхмерная конформная лучевая терапия;

DVH (Dose-volume histogram)/ГДО – гистограмма доза-объём;

FS – разовая доза/доза за фракцию;

H&N (head and neck) – голова и шея;

IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy)/ЛТМИ – интенсивно-модулированная лучевая терапия;

MLC (Multileaf Collimator)/МЛК– многолепестковый коллиматор (МЛК);

OARs(Organ At Risk) - критические органы/ органы риска;

OTT (Overall Treatment Time) – общее время облучения;

SEQ – последовательный интегрированный буст;

SIB – синхронный/одновременный/ «симультаный» интегрированный буст;

VMAT (Volume Modulated Arc Therapy) – объёмно-модулированная дуговая терапия, «быстрая дуга»;

## Оглавление

<b>Введение</b> .....	14
<b>Опухоли головы и шеи</b> .....	15
1.1. Статистика заболеваемости .....	15
1.2. Классификация рака области головы и шеи по TNM .....	19
1.3. Методы лечения опухолей H&N .....	21
<b>Лучевая терапия</b> .....	24
2.1. Этапы лучевой терапии .....	24
2.2. Оконтуривание .....	26
2.3. Виды лучевой терапии. Методики доставки дозы в ЛТМИ .....	27
2.4. Радиобиологические параметры облучения .....	30
2.5. Лучевая терапия с синхронной модуляцией интенсивности .....	32
2.6. Параметры облучения и их влияние на опухоль и нормальные ткани ....	34
2.6.1. Общее время лечения .....	35
2.6.2. Размер фракции.....	37
2.7. Клинические результаты ускоренной лучевой терапии.....	39
2.8. Преимущества и недостатки SIB-IMRT режима .....	40
2.9. Система Монасо .....	41
<b>Экспериментальная часть</b> .....	44
3.1. Предписания планов ЛТ для пациентов .....	44
3.2. DVH и статистика .....	47
3.3. Сравнение планов SEQ и SIB по физической дозе на PTV и OAR's .....	50
3.4. Сравнение методик SEQ и SIB на основе BED и EQD <sub>2</sub> .....	52
<b>Заключение</b> .....	60
<b>4. Социальная ответственность</b> .....	62
4.1 Анализ опасных и вредных факторов .....	63
4.2 Обоснование и разработка мероприятий по снижению уровней опасного и вредного воздействия и устранению их влияния при работе на ПЭВМ .....	65
4.2.1. Организационные мероприятия .....	65
4.2.2. Технические мероприятия.....	66
4.2.3. Условия безопасной работы.....	68

4.3 Электробезопасность .....	72
4.4. Пожарная и взрывная безопасность .....	74
<b>5. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение.....</b>	<b>77</b>
5.1 Потенциальные потребители результатов исследования.....	78
5.2 Анализ конкурентных технических решений.....	79
5.3 SWOT-анализ.....	81
5.4. Оценка готовности проекта к коммерциализации.....	85
5.5. Методы коммерциализации результатов научно-технического исследования .....	88
5.6. Инициация проекта .....	89
5.6.1 Цели и результат проекта. ....	89
5.6.2. Организационная структура проекта. ....	91
5.6.3. Ограничения и допущения проекта. ....	93
5.7 Планирование ВКР .....	95
5.7.1 Структура работ в рамках ВКР .....	95
5.7.2 Определение трудоёмкости выполнения ВКР .....	97
5.7.3 Разработка графика проведения ВКР .....	98
5.7.4 Расчёт затрат на специальное оборудование для научных(экспериментальных) работ.....	101
5.7.5. Основная заработная плата исполнителей .....	102
5.7.6 Дополнительная заработная плата.....	104
5.7.7 Отчисления во внебюджетные фонды.....	105
5.7.8 Накладные расходы .....	106
5.7.9 Формирование бюджета затрат научно-исследовательского проекта .....	106
5.8. Реестр рисков проекта.....	108
5.9 Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования .....	110
<b>Список использованных источников и литературы .....</b>	<b>113</b>

## Введение

Онкологические заболевания занимают все большую часть среди общего числа заболеваний населения. Развитие разнообразных методик лечения позволяет достичь снижения числа летальных исходов и повысить продолжительность и качество жизни онкобольных. ЛТ претерпела множество модернизаций и в настоящее время достигла высокой точности подведения ДИ к объёму опухоли. Изначально, с открытия воздействия радиации на биологические структуры, стало очевидно, что онкологические заболевания при взаимодействии с излучением ведут себя схоже с нормальными тканями, однако при проведении ЛТ зачастую радиационному воздействию подвергались здоровые органы, а самое главное, органы риска – жизненно важные компоненты организма человека. Для снижения лучевой нагрузки на критические органы и улучшения покрытия мишени были придуманы разнообразные клинья и болюсы – предметы экранирования и защиты. Такой подход не смог обеспечить полную защиту нормальных тканей, и к тому же, оказался невыгоден с экономической точки зрения – данные системы изготавливались индивидуально для каждого пациента, а после утилизировались. Лучевая терапия с модуляцией интенсивности (IMRT) и методики, схожие с данной, позволили снизить лучевую нагрузку на здоровые органы с помощью изменения и тщательного расчёта доз, подводимых к различным областям опухоли.

## **Опухоли головы и шеи**

В данной главе будут описаны основные локализации опухолей головы и шеи, факторы риска возникновения данных патологий и методы их лечения.

### **1.1. Статистика заболеваемости**

В общей статистике онкологических заболеваний опухоли головы и шеи занимают примерно четыре процента от общего числа. Данные заболевания охватывают топологические и физиологические нарушения структур головы и шеи. Иными словами, в данной работе будут рассматриваться такие заболевания, как опухоли ЛОР-органов, к которым относятся следующие отделы:

- Полость рта: включает в себя губы, передние две трети языка, десны, слизистые щёк, пространство под языком, жёсткое небо (костлявую верхнюю часть рта), и небольшую область дёсен за зубами мудрости.
- Фаринкс: глотка (горло) представляет собой полую трубкой длиной около 5 дюймов, которая начинается за носом и ведёт к пищеводу. Он состоит из трёх частей: носоглотки (верхняя часть глотки); орофаринкс (средняя часть глотки); гипофаринкс (нижняя часть глотки).
- Ларинкс: гортань представляет собой короткий проход, образованный хрящом чуть ниже глотки в области шеи.
- Параназальные пазухи и полость носа
- Слюнные железы [1]

На рисунке 1 представлено схематичное изображение основных отделов опухолей головы и шеи.

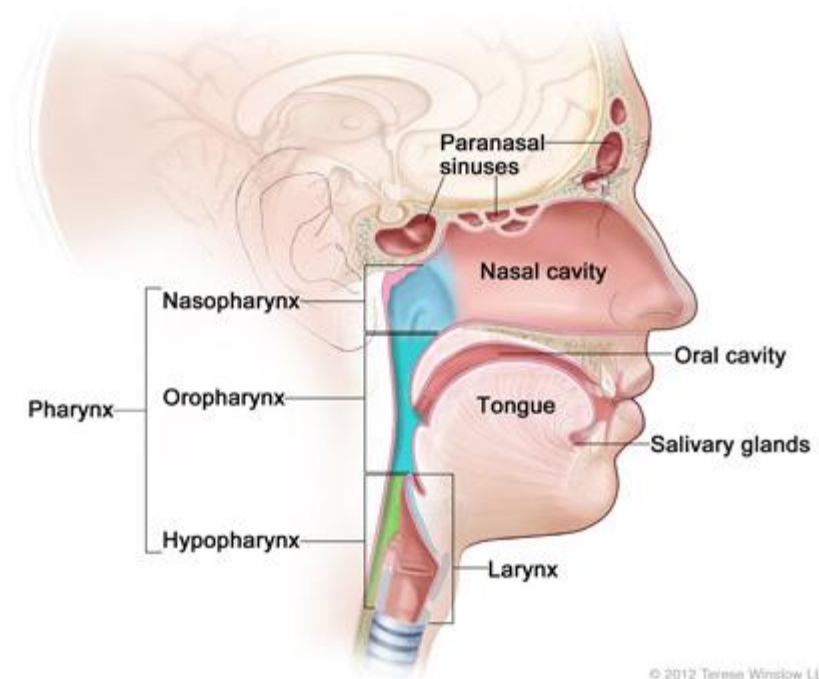


Рис.1. Регионы опухолей головы и шеи.

Одной из главных этиологических причин появления рака головы и шеи являются морфологические нарушения плоских клеток эпителия, выстилающего слизистые ЛОР-органов. Алкоголь и употребление табака (включая бездымный табак, иногда называемый «жевательным табаком») являются двумя наиболее важными факторами риска развития рака головы и шеи, особенно рака полости рта, ротоглотки, гипоглотки и гортани. По меньшей мере 75% случаев рака головы и шеи вызваны употреблением табака и алкоголя. При совокупном наличии двух вредных привычек риск заболевания повышается примерно на 25% в сравнении с наличием только одной из них. Употребление данных веществ не является фактором развития рака слюнных желёз. Более специфические факторы, такие как наличие в организме вируса папилломы человека (ВПЧ) способны повысить риск развития рака горла, миндалин и корня языка. Другие факторы риска развития рака головы и шеи включают следующее:

- Применение листьев бетеля (растение рода Перец).
- Плохая гигиена полости рта



- Использование ополаскивателей для полости рта с высоким процентным содержанием алкоголя.
- Воздействие вредных веществ (древесная пыль, асбест, никелевая пыль и др.)
- Местное облучение
- Вирусная инфекция Эпштейна-Бара

Несмотря на специфику заболеваний, первичный осмотр, а также диагностика проводятся врачами стоматологами, отоларингологами, дерматологами, а также более узкими специалистами, работающими с данными областями. Одной из проблем диагностики и лечения данных заболеваний являлось неспособность формирования общей методологии для врачей различных профилей. Сложнее всего обстояли дела с поражением смежных областей. Успех лечения данных заболеваний зависит, в первую очередь, от насторожённости врачей первого контакта. [2][3]



Рис. 2. Выявляемость больных при профилактических осмотрах.

Согласно статистике, предоставленной РОНЦ им. Блохина, общее число выявленных заболеваний органов головы и шеи в 2013 г. составило 2711 для

больных раком губы, 2804 в случаях заболеваний корня языка, 1186 – слюнных желёз и 3980 других частей полости рта. Стоит уточнить, что заболеваемость среди мужчин выше в несколько раз, чем среди женщин. Относительно 2008 г. прирост абсолютного числа заболевших снизился на 23.4%. На рисунке 2 процентное соотношение первично выявленных заболеваний среди россиян в 2013 году. [3]

## 1.2. Классификация рака области головы и шеи по TNM

Для определения тяжести заболевания, опухолевые процессы принято обозначать согласно следующим обозначениям:

### ***T – первичная опухоль:***

TX - недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

TO – первичная опухоль не определяется.

Tis - преинвазивная карцинома (carcinoma in situ).

T1 - опухоль до 2 см в наибольшем измерении.

T2 - опухоль до 4 см в наибольшем измерении.

T3 - опухоль более 4 см в наибольшем измерении.

T4a – опухоль прорастает компактную пластинку нижней челюсти, глубокие (наружные) мышцы языка, верхнечелюстную пазуху, кожу.

T4b - опухоль прорастает крылонёбную ямку, боковую стенку глотки или основание черепа, или затрагивает внутреннюю сонную артерию.

### ***N/pN – регионарные лимфатические узлы***

Nx – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфоузлов.

No – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N1 - метастазы в одном лимфоузле на стороне поражения до 3 см и менее в наибольшем измерении.

N2 - метастазы в одном или нескольких лимфоузлах на стороне поражения до 6 см и менее в наибольшем измерении или метастазы в лимфоузлы шеи с обеих сторон или с противоположной стороны до 6 см в наибольшем измерении.

N2a - метастазы в одном лимфоузле на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении.

N2b - метастазы в нескольких лимфоузлах на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении.

N2c - метастазы в лимфоузлы с обеих сторон или с противоположной стороны до 6 см в наибольшем измерении.

N3 - метастаз в лимфоузле более 6 см в наибольшем измерении.

***M – отдалённые метастазы:***

MX - недостаточно данных для определения отдалённых метастазов.

M0 - нет признаков отдалённых метастазов.

M1 - имеются отдалённые метастазы.

Ниже приведена таблица 1 группировки классификации TNM по стадиям:

Таблица 1. Классификация рака головы и шеи по стадиям согласно TNM

I стадия	II стадия	III стадия	IV стадия		
			A	B	C
$T_1N_0M_0$	$T_2N_0M_0$	$T_3N_0M_0$	$T_1N_2M_0$	$T_{4b}$ любая $N$ $M_0$ любая $T$ $N_3M_0$	любые $T$ $N$ , $M_1$
		$T_1N_1M_0$	$T_2N_2M_0$		
		$T_2N_1M_0$	$T_3N_2M_0$		
		$T_3N_1M_0$	$T_{4a}N_0M_0$		
			$T_{4a}N_1M_0$		
			$T_{4a}N_2M_0$		

### 1.3. Методы лечения опухолей H&N

Методы лечения злокачественных новообразований головы и шеи делятся на три категории:

1. Химиотерапия
2. Хирургическое вмешательство
3. Лучевая терапия

В зависимости от тяжести заболевания, его локализации и наличия метастаз, данные методы могут комбинироваться различным образом. Ниже приведены обобщённые рекомендации к применению химиотерапевтических препаратов и ЛТ для лечения рака полости рта, глотки и гортани.

Для ранних стадий предпочтительно проводить хирургическую резекцию опухоли. При невозможности проведения хирургического вмешательства лечение производится посредством лучевой терапии с суммарной дозой 66-74 Гр, с разовой дозой по 2 Гр, 5 дней в неделю. Для более поздних стадий возможность проведения операции уменьшается, а потому в качестве терапии используется комбинация химиотерапии и ЛТ при таких же параметрах фракционирования, как для лечения ранних стадий.

Далее, в качестве примера приведены рекомендации по лечению злокачественных новообразований слизистой оболочки полости рта при размерах очага T3-T4. В данном случае необходимо произвести комплексное лечение, включающее химиолучевой и хирургический этапы. На первом этапе производится химиотерапия с применением фторурацила и цисплатина с продолжительностью курса 3-5 дней и перерывов в 21 день, затем производится лучевая терапия на очаг и зоны регионарного метастазирования с СОД = 44 Гр, такая доза в общем случае обеспечивает требуемый уровень абластичности (подавление опухолевой пластичности), но не превышает толерантность здоровых тканей вблизи. После проводится резекция опухоли

хирургическим методом. Перерыв между этапами составляет 3-5 недель в зависимости от тяжести лучевых реакций.

Опухоли, возникающие в области головы и шеи, обычно распространяются в четырёх основных направлениях:

- увеличение площади первичного новообразования с постепенным захватом прилегающих областей;
- распространение по лимфатическим каналам с захватом попутных лимфоузлов;
- периневральное распространение, то есть распространение опухоли вдоль нервов в другие области головы и шеи, отстоящие на некоторое расстояние от очага зарождения раковой опухоли;
- через кровеносные сосуды человека, в другие, отдалённые участки организма. [4]

Вероятность распространения злокачественных новообразований на другие органы человека существенно возрастает, если поражению раком подверглись лимфоузлы в нижней части шеи. Это связано с тем, что большинство лимфоузлов человека расположены вдоль крупных кровеносных сосудов. На рисунке 3 схематично показано расположение лимфоузлов в области головы и шеи.

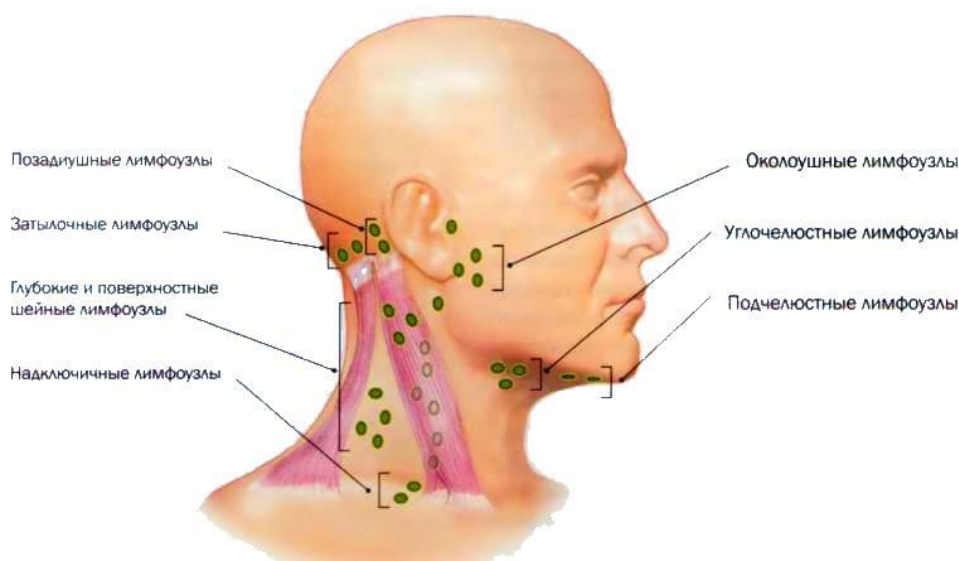


Рис.3. Расположение лимфоузлов в области головы и шеи.

Облучение злокачественных новообразований области головы и шеи нуждается в тщательном планировании, выборе режима фракционирования и жёсткой иммобилизации пациента, ввиду наличия вблизи радиочувствительных тканей.

## **Лучевая терапия**

В данной главе рассмотрены основные методики, применяемы в лучевой терапии, разделение объёмов мишени, топометрическая подготовка пациентов, методы визуализации объёмов мишени. Описание лучевой терапии с модуляцией интенсивности, и режимы фракционирования в ЛТМИ.

### **2.1. Этапы лучевой терапии**

Лучевая терапия (ЛТ) представляет собой методику лечения злокачественных образований с помощью ионизирующего излучения. Главной целью ЛТ является максимально точное подведение высокой дозы радиации к объёму мишени и улучшение и продление жизни пациента. Условно ЛТ может быть разделена на предлучевую подготовку и на непосредственно, терапию. Предлучевая подготовка пациента начинается с получения анатомических и топографических данных о патологии, что включает в себя: сбор анамнеза врачом, сбор анализов (ОАК, ОАМ, СОЭ и др.), получение изображений (2D или 3D) всего организма или его части с помощью средств визуализации (КТ, МРТ, ПЭТ, КТ с контрастированием и др.), а также разметку полей на кожи пациента, оконтуривание и этап планирования. Планирующие системы могут работать только на снимках компьютерного томографа, потому как для расчёта взаимодействия ионизирующего излучения с веществом необходимо учесть плотность объёма, которая может отличаться при переходе от одного вокселя к другому. Компьютерная томография позволяет перевести значения по шкале Хаунсфилда в значения электронной плотности. Потому, при необходимости диагностики с помощью других средств визуализации, например, МРТ, необходимо совмещать полученные снимки с изображением с КТ в системе планирования. Иногда для более яркого и чёткого дифференцирования объёмов используется контрастная компьютерная томография, суть которой



закключается в ведении более или менее плотного (относительного рентгеновского излучения) вещества в сосуды или полости тела пациента. Данная процедура позволяет исключить совмещение снимков разных систем и более точно разграничить необходимые объёмы. [7]

Разметка полей на коже пациента необходима для того, чтобы на каждом этапе терапии ИИ доставлялось к конкретным структурам. Смещение пациента относительно головки аппарата на 1 см может привести к смещению точки максимума дозы на 1.25 см, а зачастую облучаемый объём и критический орган могут быть отдалены друг от друга менее, чем на 1 мм.

## 2.2. Оконтуривание

Один из наиболее важных этапов предлучевой подготовки – этап оконтуривания, который проводится лечащим врачом и медицинским физиком совместно. На данном этапе необходимо крайне точно определить объём и распространение опухоли, критические органы, лимфоузлы. Полученные «контуры» позже будут использованы для создания плана облучения. Для структур, содержащих в себе патологию, принято разделять несколько объёмов, которые представлены на рисунке 4.

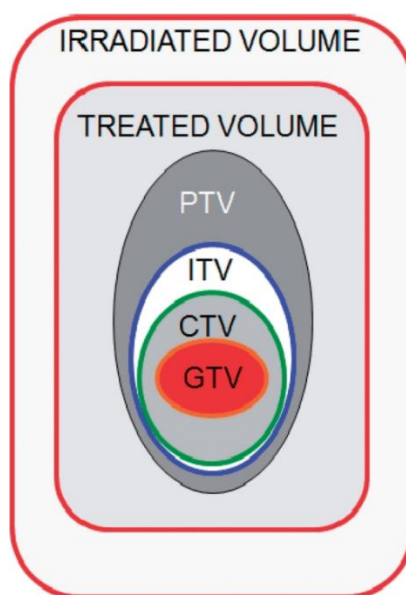


Рис. 4. Разделение объема мишени.

- Определяемый объем мишени (Gross Tumor Volume - GTV): Опухоль, видимая на КТ, МРТ, ПЭТ, при клиническом осмотре, процедур диагностического обследования (патолого-морфологические и гистологические данные) и т.д.
- Клинический объем (CTV) - Содержит GTV и/ или субклиническое микроскопическое злокачественное заболевание, которое нужно вылечить.
- Внутренний объем мишени (ITV): CTV +поправка на движение внутренних органов.
- Планируемый объем мишени (PTV): ITV +поправки на ежедневные смещения пациента при укладке. [7]

### 2.3. Виды лучевой терапии. Методики доставки дозы в ЛТМИ

Лучевая терапия является основным методом лечения неоперабельных опухолей. Главной целью данной терапии выступает локальный контроль опухоли, достижение которого обеспечивает улучшение самочувствия пациента. При 2D лучевой терапии здоровые органы и ткани получают дозу соразмерную дозе в объёме мишени, что влечёт за собой некоторые последствия и лучевые реакции. Использование 3D методики позволяет не превышать толерантность критических органов, ввиду более точного планирования и высокоточной доставки дозы ИИ.

Лучевая терапия претерпела многие изменения с 1896 года, когда впервые было проведено облучение молочной железы. В настоящее время существуют десятки видов радиотерапии. Данный метод лечения может быть представлен в виде ЛТ на протонных пучках, фотонных, электронных; может быть использовано излучение природных источников или же, полученное с помощью ускорителей. Сейчас существует множество методик лечения, используемых в типичных клинических ситуациях, однако в клинической практике определённое место занимают случаи заболеваний, когда облучение должно проводиться и планироваться строго индивидуально. Примерами таких случаев могут являться: тотальное облучение кожи электронными пучками, интраоперационная лучевая терапия, стереотаксическая радиохирургия и др. Для снижения дозы, доставляемой к критическим органам, ЛТ претерпела некоторые изменения и сейчас, условно делится на два вида.

- Конвенциональная лучевая терапия. В рамках данного вида терапии для облучения используются стандартные поля прямоугольной формы различных размеров. Для сохранения критических органов с учётом их индивидуального расположения в организме отдельного человека – форма поля изменяется с помощью индивидуально изготавливаемых блоков, клиньев и болюсов.

Изменение изодозного распределения при использовании клиньев представлено на рисунке 5.

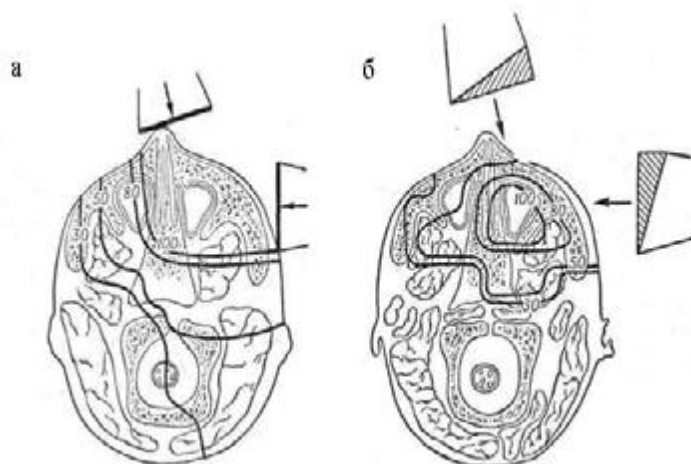


Рис.5. Изменение изодозного распределения в области головы: а - дозное распределение с двух полей без применения фильтров, б – дозное распределение с двух полей с использованием клиньев.

Конвенциональная ЛТ базируется на определении объёма мишени в 2D (реже 3D) планировании на одном и реже – нескольких срезах.

- Конформная лучевая терапия (КЛТ) – техника дистанционной лучевой терапии высокой точности, основанная на определении трёхмерного объёма опухоли и анатомии критических органов. Под конформным облучением (3D-конформное облучение или 3D-CRT) понимают такое облучение, когда форма облучаемого объёма максимально приближена к форме (конфигурации) опухоли. С одной стороны, выполняется прецизионность (точность) облучения – когда в облучаемый объем попадают все части опухоли, которая может иметь неправильную форму, а с другой – селективность – когда ограничена (минимизирована) лучевая нагрузка на окружающие опухоль нормальные ткани и критические органы.[5] Благодаря сочетанию прецизионности и селективности при КЛТ развивается меньшее число лучевых повреждений со стороны окружающих здоровых тканей за счёт уменьшения на них лучевой нагрузки, чем при сравнимых дозах, но неконформного (конвенционального) 2D-облучения. К конформной лучевой

терапии относятся 3D-CRT, IMRT (Intensity-Modulated Radiation Therapy – лучевая терапия, модулированная по интенсивности), IGRT (Image Guided Radiation Therapy – лучевая терапия, корректируемая по изображениям), стереотаксическое облучение, включая Кибер-нож, облучение протонами.

3DCRT – один из самых первых методов конформной лучевой терапии. Формирование пучка происходит с помощью определённого положения лепестков МЛК, которое задаётся методом прямого планирования. Данный формат ЛТ может быть использован только как статичное облучение, ввиду того, что положение лепестков зависит только от их установки медицинским физиком.

ЛТМИ также является одним из видов конформной лучевой терапии, однако дозное распределение в данной методике задаётся более сложным образом. Лепестки коллиматора находятся в движении, что позволяет изменять форму поля по глубине, то есть производить модуляцию интенсивности. [8]

К методикам доставки дозы в ЛТМИ относятся:

- VMAT – стереотаксическое облучение всего тела, которое характеризуется непрерывным потоком ИИ, направленным на пациента, с постоянным движением гантри и лепестков коллиматора.
- dMLC – положение лепестков коллиматора меняется при установленном положении гантри.
- Step&Shoot – облучение производится при статичных положениях гантри и статичных положениях лепестков.

## 2.4. Радиобиологические параметры облучения

В настоящее время ввиду доказанной эффективности фракционированного курса ЛТ – подведение всей предписанной дозы за одну фракцию не производится. Концепция фракционирования связана с достижением такого же терапевтического эффекта, как и при подведении одинарной фракции, однако позволяет произвести лечение в рамках толерантности здоровых органов, находящихся поблизости. Разделение дозы на фракции связано с некоторыми процессами, определяющими эффективность облучения опухоли.

- Репарация – процесс восстановления функций макромолекул, воссоединение разрывов ДНК.
- Репопуляция – Процесс восстановления клеток в течение нескольких часов после облучения.
- Реоксигенация – изменение содержания гипоксической фракции в опухоли на протяжении определённого периода времени. Данный процесс связан с клеточными механизмами восстановления от повреждений, а именно: с возобновлением циркуляции крови, снижением интенсивности клеточного дыхания и др.
- Перераспределение – возвращение к изначальной фазе клеточного цикла после облучения. При воздействии ИИ на популяцию клеток, находящихся в различных фазах жизненного цикла в течении короткого времени можно наблюдать, что все клетки синхронизируются в одну фазу. Как известно, радиочувствительность клеток в различных фазах разная, а потому облучение клеток с синхронностью жизненного цикла позволяет получить больший терапевтический эффект. [7]

На основе вышеприведённых критериев строятся варианты режимов фракционирования. Вне зависимости от выбранной методики облучения, курс лучевой терапии может быть реализован с различным временем облучения и

разовой дозой. Последовательный (SEQ) и одновременный (SIB) буст могут быть рассмотрены как режимы фракционирования.

## 2.5. Лучевая терапия с синхронной модуляцией интенсивности

Первоначально методику модуляции интенсивности описал П.Батлер в 1999 году. Тогда доза, подводимая к видимому объёму опухоли, составляла 2.4 Гр, а доза в терапевтическом объёме 2 Гр, но данные дозы подводились в разные сеансы лучевой терапии. В нынешнее время с развитием возможностей контролирования модулируемых пучков, появилась возможность изменения подводимой дозы в течении одной фракции.

Метод синхронной модуляции интенсивности SIB IMRT позволят доставлять различную дозу в различные объёмы опухоли во время проведения одного сеанса ЛТ. Ввиду того, что различные объёмы облучаются за один сеанс, а не за несколько, как изначально предполагалось, общее время курса уменьшается, а саму методику можно отнести к ускоренному фракционированию без изменения терапевтического эффекта и с высокой конформностью. Множество исследований показали, что при лечении опухолей головы и шеи целесообразно применять методику SIB IMRT вместо трёхмерной конформной ЛТ. Процент лучевых повреждений значительно уменьшился при переходе к новой методике лечения.

Метод синхронной модуляции является следующей ступенью после метода последовательной модуляции интенсивности, при котором облучение различных объёмов производилось в различные сеансы. Данный метод не позволяет корректно рассчитывать изменение скорости роста опухоли после облучения, а потому облучаемые объёмы могут увеличиваться в процессе курса. Метод синхронной модуляции интенсивности позволяет подводить различные дозы 50-70 Гр в зависимости от предписанного значения дозы; таким образом при стандартном режиме фракционирования общая доза на весь объём составляет 70 Гр (2 Гр 35 сеансов), а при SIB IMRT выбранный объём получает суммарную дозу 70 Гр (2,2 Гр 31 сеанс), а окружающие инвазированные клетки 56 Гр (1.8 Гр 31 сеанс). У данного метода также имеются недостатки: одним из них является несоответствие длительности



курса химиотерапии и ЛТ, при увеличении дозировки химиопрепаратов возможно наблюдение токсического влияния на организм. [10]

Изменение распределения интенсивности внутри пучка позволяет корректно облучать опухоли сложных форм, сообщая минимальную нагрузку тканям и органам вне региона поражения. Для такой терапии необходима система визуализация, которая не только обладает высоким разрешением изображения, но и может создать трёхмерный рисунок необходимой области. В определении облучаемого объёма на снимке должны принимать участие не только врачи рентгенологи, но и те специалисты, сфера деятельности которых связана с этими областями. Для опухолей головы и шеи такими врачами являются не только хирург, радиолог и онколог, но и стоматолог и ЛОР-врач, потому как определение клинического объёма опухоли напрямую связано с уникальными клеточными и тканевыми процессами, происходящими именно в голове и шее. IMRT предполагает многократное изучение опухоли, а потому верификация положения и размеров опухоли происходят после каждого сеанса терапии, это помогает в первую очередь отследить реакцию опухоли на облучение и выстроить дальнейший план лечения согласно её «ответу».

Известно, что лечению опухолей головы и шеи зависит в первую очередь от разовой и суммарной дозы, а также от времени между фракциями. Корректный подбор режима фракционирования помогает добиться локального контроля опухоли, некорректный – резистентности той же опухоли. В методике синхронной модуляции интенсивности предполагается подведение разовой фракции 2,2 Гр к GTV, и дозы 1,8 Гр к CTV, тем самым позволяя не только сократить лучевую нагрузку на критические органы поблизости, но и сократить время облучения (6 недель вместо 7 недель при стандартном фракционировании).

## 2.6. Параметры облучения и их влияние на опухоль и нормальные ткани

В данном разделе рассматриваются результаты проведённых исследований [11]-[17].

Последовательный (SEQ) и одновременный (SIB) буст являются методиками доставки дозы в IMRT. При использовании методики SEQ сначала выполняется доставка дозы (неизменной на протяжении всего курса ЛТ) для общего объёма мишени, а позже – для выбранного объёма буста. Облучение данных областей по методике SIB производится одновременно за один сеанс ЛТ.

Использование симультанного интегрированного буста (СИБ, simultaneous integrated boost, SIB) в IMRT позволяет проводить одновременную доставку разных уровней дозы в различные объёмы мишени в пределах одной фракции. Наиболее важным аспектом, связанным с методом SIB-IMRT, является фракционирование, учитывающее два параметра дозы: (1) сокращение общего времени лечения (The Overall Treatment Time - OTT); (2) увеличение размера фракции (FS) для объёма буста. Таким образом, SIB-IMRT представляет собой новый способ ускоренного фракционирования при лечении рака в области головы и шеи (H & N).

Проведённые исследования показали, что лечение опухолей в области головы и шеи с помощью методики IMRT позволяет достичь лучших результатов по сравнению с методикой 3DCRT. Увеличение конформности доз, доставляемых к объёму мишени, позволяет также снизить риски лучевых поражений критических органов.

Методика SIB-IMRT позволяет увеличить общую дозу, доставляемую за фракцию, с помощью разделения уровней доз, подводимых к разным объёмам - 2.2 Гр к выбранному объёму и 1.8 Гр ко всему объёму мишени. Таким образом, количество сеансов за курс ЛТ уменьшается, также, как и общее время курса.

### 2.6.1. Общее время лечения

Уменьшение общего времени облучения (ОТТ) связано с ускоренным фракционированием в режимах подведения разовых доз 1.8-2.2 Гр. Использование данной техники также построено на предположении о снижении риска потери контроля над опухолью на последних стадиях лечения. В основном изменение режима фракционирования приводит к благоприятным последствиям при лечении опухолей с временем удвоения менее 3 суток, для опухолей с временем удвоения более 5 дней такой тенденции не наблюдается. Для таких опухолей оптимальное ОТТ аналогично времени запаздывания ( $T_k$ ), определяемое как время, прошедшее между началом цитотоксического влияния лечения на клетки и началом быстрой пролиферации (репопуляции) клеток в опухолях. Для рака в области головы и шеи (H & N) большинство авторов исследований считают, что репопуляция начинается только после  $T_k$ , равному примерно 3-5 неделям после начала лучевой терапии, но также есть данные о более коротких сроках (14 дней).

Имеющиеся данные о результатах ускоренного фракционирования при терапии злокачественных опухолей в области H & N показывают, что пролиферация опухолевых клоногеновых клеток является основной причиной «неуспеха» радиационной терапии. Сообщается, что для ОТТ = 30 дней требуется увеличение дозы приблизительно на 0,6-0,7 Гр в день для уравнивания репопуляции опухоли и поддержания неизменности показателей опухолевого контроля в течение ОТТ, составляющим до 55 дней. Если ОТТ меньше 30 дней, репопуляция опухолевых клеток оказывает незначительное влияние на контроль опухоли, и никакие корректирующие дозы не требуются.

Известно, что остро реагирующие нормальные ткани, демонстрирующие быстрый клеточный обмен, имеют пролиферативную реакцию на гибель репродуктивных клеток из-за радиационного повреждения ДНК уже на первой неделе лечения. При обычном фракционировании клетки

слизистой оболочки полости рта начинают демонстрировать компенсаторную пролиферативную способность в конце первой недели терапии. Поэтому значение  $T_k$  для этих клеток составляет около 7 дней.

Нормальные ткани с поздней реакцией на облучение показывают медленную скорость пролиферации клеток, а истощение клеток и их функциональные повреждения обычно не проявляются до конца ЛТ. Как следствие, в таких тканях отсутствует возможность для репопуляции клеток во время лечения. Например, для спинного мозга отмечаются периоды начала репопуляции в пределах от 120 до 150 дней. Поэтому ОТТ является незначительным фактором для тканей с поздней реакцией. В случае косвенных побочных эффектов (consequential late effects, CLE), влияние ОТТ в основном связано с ранней токсичностью. В некоторых исследованиях было показано, что ускоренное фракционирование приводит к возникновению тяжёлых осложнений для слизистой оболочки. Это подтверждает потенциальное влияние ОТТ и на поздние осложнения.

## 2.6.2. Размер фракции

Исследования показывают, что ткани с ранней реакцией на облучение реагируют на изменение режима фракционирования хуже, чем ткани с поздней реакцией.

Чувствительность ткани к изменению режима фракционирования может быть рассчитана из отношения  $\alpha / \beta$ . Большие значения  $\alpha / \beta$  (диапазон, 7-20 Гр) указывают на более линейную форму реакции, чем при низком значении  $\alpha / \beta$  (диапазон 0,5-6 Гр). Как следствие, эффекты от изменения режима фракционирования в последнем случае относительно больше, чем в первом.

Для опухолей ротовой полости и ротоглотки, соотношение  $\alpha / \beta$  должно составлять 15 Гр, также для данных опухолей не выявляется сильной зависимости от размера фракций в диапазоне изменений 1,6-3 Гр. Для рака миндалин обнаружена незначительная зависимость от размера фракций на локальный контроль над опухолью. Отношения  $\alpha / \beta$  13 Гр и 16 Гр в основном применяется для опухолей отдела глотки. Также было выявлено, что большие разовые дозы ( $\geq 2,5$  Гр) приводят к положительным результатам в контроле над опухолью на ранних стадиях рака гортани, в условиях довольно низкого установленного отношения  $\alpha / \beta$  - 10 Гр.

Ткани с величинами  $\alpha / \beta$  между 7 и 10 Гр менее зависимы от режима фракционирования, однако клинические исследования показывают, что при разовой дозе  $> 2,45$  Гр регенерация слизистой почти невозможна. С другой стороны, восстановление слизистой оболочки при разовой дозе  $< 2$  Гр наблюдается в 75% случаев в течении первой недели после окончания ЛТ. В целом, доза за фракцию в диапазоне 1-3,5 Гр не определяет частоту и тяжесть реакций.

Известно, что доза за фракцию является доминирующим фактором при определении поздних эффектов. Оценённые значения  $\alpha / \beta$  для костного (мандибулярного) некроза и осложнения на мышцы составляли 0,85 и 3,1

соответственно. Величина  $\alpha / \beta$  для спинного мозга была меньше 3 Гр и, возможно, а использование низких FS уменьшало частоту возникновения миелопатии. Частичный эффект (результат от общей дозы и дозы за фракцию) является наиболее значимым фактором некроза височной доли, а отношение  $\alpha / \beta$ , рассчитанное по этим данным, составляет 2,9 Гр.

## 2.7. Клинические результаты ускоренной лучевой терапии

Среди различных типов ускоренного фракционирования, большей популярностью пользуется режим сопутствующего буста (последовательного ускорения ЛТ - СБ). В данном режиме выбранный объем подвергается дополнительному облучению малыми дозами (1.2 Гр) в том же режиме, как и основное облучение. Как следствие это приводит к уменьшению общего времени ЛТ и практически никак не влияет на суммарную дозу. Таким образом, данный режим может быть определён как частичное гиперфракционирование, что приводит к снижению влияния эффекта оксигенации и радиосенсибилизации. Использование данного режима возможно в различных вариациях: дополнительное облучение проводится в первые 2 недели; в последние 2 недели или же на протяжении всего времени ЛТ (5-6 недель). Дополнительное облучение в последние 2 недели курса позволило достичь наиболее высоких показателей контроля над опухолью при лечении карциномы ротоглотки.

В сравнении такого режима со стандартным режим фракционирования (исследование на 6000 пациентах) оказалось, что общее время облучения уменьшилось на 1 неделю, при подведении дополнительных доз 6 раз в неделю по 2 Гр, при неизменности общей дозы, а уровень локального контроля над опухолью повысился примерно на 15%.

Так же, исследования, проводимые MARCH (Meta Analysis of Radiotherapy in Carcinomas of Head and Neck) состоящие из 15 сессий, включающие 6515 пациентов показали, что такое частичное гиперфракционирование приводит к улучшению общей выживаемости. Однако данные изменения не сильно выражены при неизменности суммарной дозы.

## 2.8. Преимущества и недостатки SIB-IMRT режима

Исследования показывают, что ускорение курса ЛТ при лечении опухолей головы и шеи (не считая носоглоточной карциномы) на 1 неделю за счет небольшого увеличения суммарной дозы приводит к хорошим клиническим результатам.

Однако высокая токсичность такого метода является основным препятствием повышения дозы и, соответственно, ускоренного фракционирования.

Использование устаревших методик ЛТ не даёт возможности явно оценить влияние ускоренного режима фракционирования на клиническую картину и проявление различных лучевых эффектов. Так как при использовании данных методов крайне тяжело достичь желаемой конформности в отношении критических органов, но возможно с помощью IMRT и всех подходов к осуществлению данного режима ЛТ. Использование симультанного интегрированного буста ставит более жёсткие ограничения по нагрузке на критические органы и тем самым является хорошей базой для ускорения курса ЛТ. [17]

С применением SIB выбранный объём мишени облучается дозой меньшей или сравнимой с дозой при конвенциональной ЛТ, в то время как объём буста облучается дозой сравнимой или большей. Как показали исследования, режим фракционирования является главным критерием, по которому необходимо оценивать и определять риски поздних лучевых реакций. Большая доза, подводимая к объёму буста, несомненно, является крайне губительной и опасной, однако такое можно утверждать только для нормальных тканей, находящихся в этом объёме.



## 2.9. Система Monaco

Процесс лечения пациентов с онкологическими заболеваниями, которым назначена лучевая терапия (ЛТ), состоит не только из курса непосредственного лечения, он также включает в себя первичную диагностику, определение параметров заболевания и этап планирования. Диагностированием степени тяжести занимается врач-онколог, который согласно полученным данным может чётко обозначить границы опухоли, её размеры, наличие регионарных или отдалённых метастаз и назначить корректный курс лечения. К медицинскому физика поступает карточка пациента с присвоенным ему уникальным номером внутри сети. К данному номеру привязаны снимки КТ, ПЭТ или МРТ, которые впоследствии используются для обрисовки объёмов опухоли и ограничения критических органов. Выделением CTV на снимках занимается врач-онколог, определение объёма PTV может быть произведено автоматически с помощью функции Margin в системах планирования, которая позволяет создать новую 3D структуру с помощью отступа от уже имеющейся. Стандартным отступом считается 0,5 см, который учитывает поправки на движение пациента во время укладок курса ЛТ. Этап планирования является одним из самых трудоёмких в процессе всего лечения, так как шаблонных методов планирования не предусмотрено и для каждого нового пациента необходимо разрабатывать индивидуальный план. Планирование ЛТ проводится с помощью двух систем: XiO и Monaco. Это две принципиально различные системы, метод работы которых базируются на различных параметрах. Система Monaco является примером системой решения обратной задачи планирования, а XiO – прямой. Однако, применение той или иной станции напрямую зависит от выбранного курса лечения, установки, расположения и формы опухоли.

Вне зависимости от применяемой системы планирования или же от предписанного курса ЛТ, главной задачей медицинского физика является подбор параметров работы установки (количество полей, их веса, наличие

клиньев, блоков, болюсов и т.д.), таких чтобы покрытие максимальной дозой распространялось на весь объём мишени, а лучевая нагрузка на критические органы сводилась к минимуму.

Система Монасо представляет собой программное обеспечение, выпускаемое компанией Elekta. Данное приложение работает с системами, совместимыми со стандартом DICOM. Система планирования лучевой терапии Монасо предназначена для создания планов лучевой терапии для пациентов, больных онкологическими заболеваниями, которым была назначена лучевая терапия с модулированной интенсивностью – IMRT, dMLC, VMAT. Система позволяет рассчитать и предоставить значения распределения дозы облучения внутри тела пациента для заданных параметров плана ЛТ, которые должны удовлетворять следующим значениям:

- Целевая или предписанная доза является дозой, которая должна покрывать объем не меньший, чем 95% от планируемого облучаемого объема. ( $D_{goal}$ ) 95% PTVs.

- Минимальная доза или  $D_{min}$  - это доза, покрывающая 99% PTV, но данная доза не должна быть меньше 93% от предписанной.

- Максимальная доза или  $D_{max}$  - это доза, покрывающая 1% PTV и составляющая не более 110% от предписанной.

- Доза на критические органы не должна превышать толерантность данных тканей.

Система Монасо для планирования лучевой терапии является системой, решающей обратную задачу планирования – вычисление необходимых параметров полей излучения, согласно установленным ограничениям лучевых нагрузок на мишени и критические органы. Данная задача достигается путём использования некоторых целевых функций, названных IMRT constraints. Ниже приедены некоторые из них.

- Target penalty – обязательная функция, которую программа трактует как предписание по покрытию той или иной структуры. Для примера: Target

penalty для распределения в объёме мишени представляет собой покрытие 95% объёма структуры 95% дозой.

- Maximum Dose – жёсткое ограничение, применяемое в основном к критическим органам, которое предписывает максимальную дозу для данной структуры.

- Overdose DVH – данная целевая функция требует установки порогового значения дозы, которую должен получить объём, не превышающий заданное значение.

- Underdose DVH – предписанное значение дозы, которое необходимо сообщить объёму не меньшему, чем указанный.

- Quadratic overdose – среднеквадратичная избыточная доза, превышающая максимальную дозу для данной структуры. Данная функция помогает ограничивать зоны «горячих точек» мишени.

- Quadratic underdose – среднеквадратичная недостаточная доза, отклоняющаяся от предписанной дозы в данной области. Задание данной функции – метод ограничения «холодных зон» в мишени.

Корректное использование возможностей данных функций приводит к быстрому созданию плана ЛТ, конечно же при возможности технического воплощения. Примеры использования данных целевых функций представлены в практической части данной работы.

## Экспериментальная часть

В данной главе представлена практическая часть данной работы и её итоги.

### 3.1. Предписания планов ЛТ для пациентов

Практическая часть работы была выполнена на базе Томского Областного Онкологического Диспансера. Для исследования были выбраны 5 пациентов, лечение которых производилось с помощью методики последовательного или симультанного буста. Для сравнения методик SEQ и SIB для каждого пациента было создано два плана облучения. В таблице №.2 представлены входные данные выбранных пациентов.

Таблица 2. Входные данные пациентов и методика их облучения

Имя	Диагноз	Стадия	Методика облучения
АГНК	Рак корня языка справа	IV стадия T3N2cM0	Step&Shoot
ГЕА	Рак языка с метастатическим поражением шейных лимфоузлов справа	IVa стадия T2N2M0	Step&Shoot
ВЛА	Базалиома кожи носа. Метахронный рак корня языка	T2N0M0	VMAT
ВВА	Рак корня языка	T2N0M0	dMLC
ПАТ	Рак гортани.	T3N0M0	Step&Shoot

Рассмотрим предписания врача на одном из пациентов. Для пациента АГНК указывается: На область корня языка суммарная доза должна составлять 70 Гр, облучение должно производиться 5 раз в неделю с разовой дозой 2,3 Гр. На область лимфоузлов суммарная доза должна составлять 66 Гр,

с дозой за фракцию 2 Гр. На основе этих данных медицинский физик может создать два плана лечения: с последовательным и с симультанным бустом. Для перевода данных предписаний в предписания для последовательного буста, необходимо определить количество сеансов ЛТ, что высчитывается отношением суммарной дозы к разовой, в данном случае количество сеансов составляет 33. Основным этапом обучения у данного пациента будет включать облучение лимфоузлов и корня языка до СОД=66 Гр с разовой дозой как при стандартном курсе (2 Гр), после 33 сеансов на область корня языка облучение продолжится с таким же значением РОД ещё в течении 2 дней. Расчёты для остальных пациентов приводятся в главе 3.4.

Ввиду того, что локализация патологии у пациентов различается – сравнение выбранных методик производилось на основе покрытия объёма РTV и СTV, а также на основе дозы, полученной критическими органами, а именно спинного мозга и ствола мозга между планами SEQ и SIB. В таблице №3 представлены толерантные дозы на критические органы данной локализации выбранные для сравнения в исследовании. [18]

Таблица 3. Толерантные уровни доз на критические органы локализации голова-шея

Ствол мозга	Dmax<54 Gy
Спинной мозг	Dmax<44 Gy

Принятие плана в качестве лечебного производится не только на основе дозиметрических характеристик покрытия, но и на основе поглощенной критическими органами дозами. По протоколам QUANTEC и RTOG установлены максимальные дозы на все критические органы в соответствии с их строением. Различают органы с параллельной структурой, в которых выход из строя одной функциональной единицы не приводит к нарушению или утрате функций всего органа, например, печень; и органы с последовательным строением, к ним относятся органы, в которых повреждение одной функциональной единицы приводит к нарушению функций всего органа, например, спинной мозг. Соответственно для некоторых структур допускается

некоторое переоблучение на определённый объем, а для некоторых органов установлены жёсткие границы максимальных доз. С увеличением поглощённой критическими органами доз, увеличивается и риск возникновения лучевых реакций, как ранних, так и поздних, соответственно, рекомендуется создавать план ЛТ таким образом, чтобы доза на OAR's была минимальна. Выбор критических органов для сравнения в данном исследовании был произведён на основе структуры этих органов. Спинной мозг и ствол мозга являются органами с последовательным строением, что ставит жёсткие границы на их переоблучение, так как именно эти органы теряют свои функции при облучении хотя бы одной функциональной единицы. Также, рассматриваемые OAR's являются приоритетными согласно предписаниям онкологов. Спинной мозг и ствол мозга имеют очень низкую скорость обновления и их повреждения проявляются многие месяцы и годы после облучения. В менее острых случаях могут наблюдаться неврологические эффекты, которые, в конце концов, устраняются. Однако при превышении критического дозового порога поражение прогрессирует до постоянной радиационной миелопатии или некроза. Для спинного мозга это предстаёт как паралич. Суровость этого поражения для пациента настолько опасна, что радиационные онкологи стараются максимально уменьшить риск этого поражения. Челюсть и пищевод были исключены из рассмотрения в данной работе ввиду того, что их локализации пересекаются с локализацией патологии, что непременно приводит к превышению толерантных уровней доз. Ушные раковины и другие структуры данной локализации чаще всего не являются приоритетными при планировании ЛТ.

### 3.2. DVH и статистика

Для каждого плана были получены Гистограммы Доза-Объём (DVH), которые позволяют в качественном отношении оценить оптимальность плана. Линия определённого цвета отражает процентную часть объёма определённой структуры, получившей конкретную дозу. Гистограммы представлены в кумулятивной форме для упрощённого восприятия. Ниже на рисунках 6-10 приведены ГДО для каждого пациента.

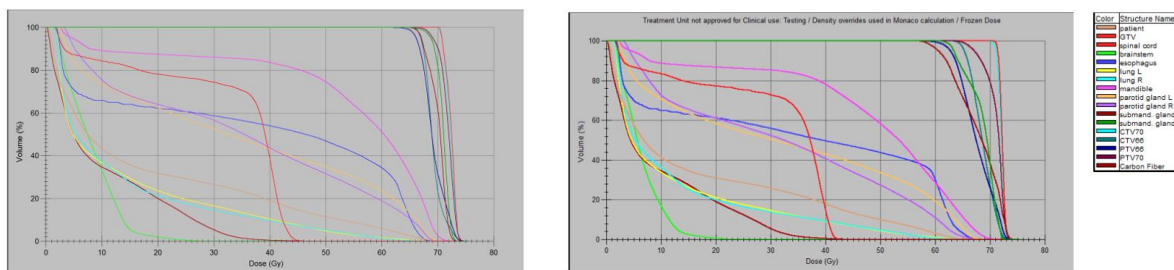


Рис.6 ГДО для пациента АГНК а) по методике SEQ б) по методике SIB.

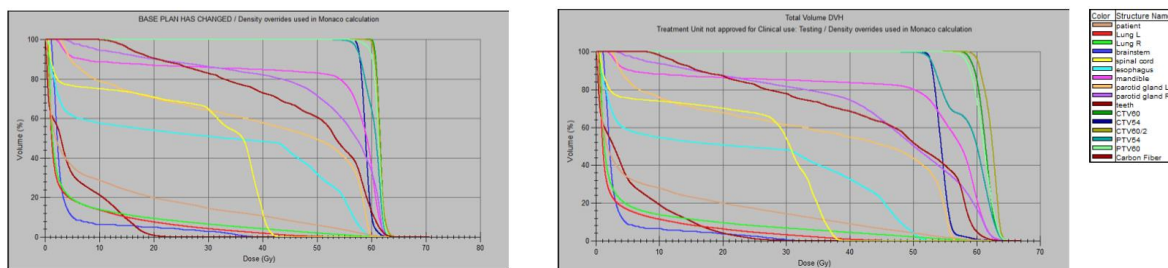


Рис.7. ГДО для пациента ГЕА а) по методике SEQ б) по методике SIB.

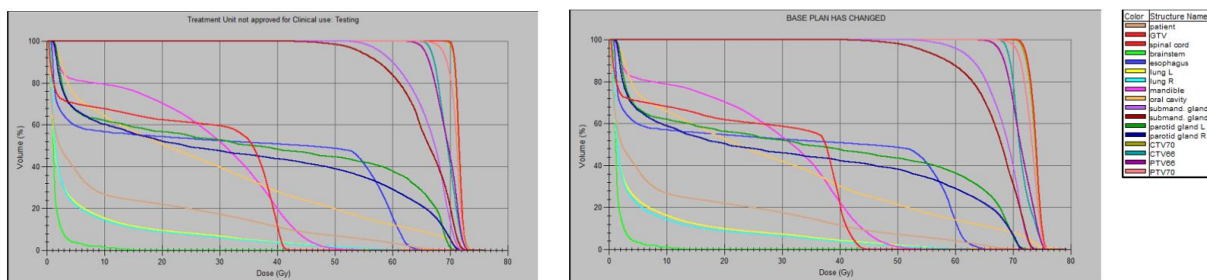


Рис.8. ГДО для пациента ПАТ а) по методике SEQ б) по методике SIB.

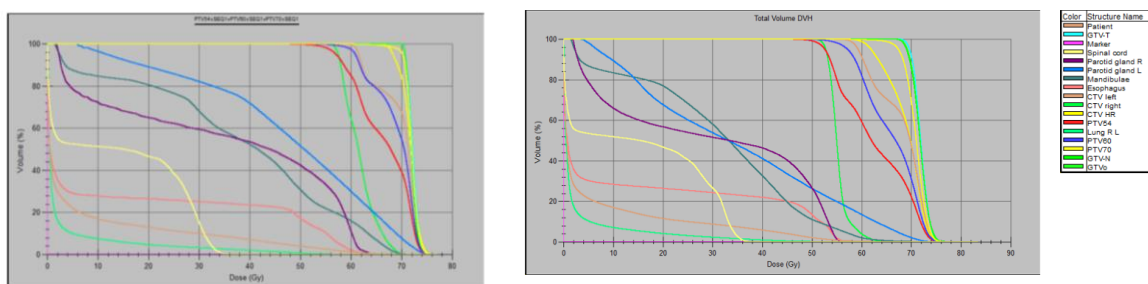


Рис.9. ГДО для пациента ВВА а) по методике SEQ б) по методике SIB.

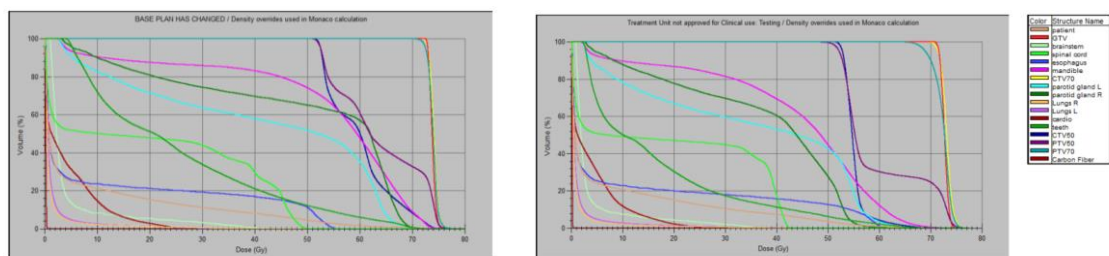


Рис.10. ГДО для пациента ВЛА а) по методике SEQ б) по методике SIB.

На основе гистограмм доза-объем можно оценить параметры плана только примерно, поэтому для получения более точных значений используются статистические данные, выгруженные из программы Monaco. В этих данных можно оценить максимальную, среднюю и минимальную дозу, полученную конкретным объёмом или структурой, а также оценить отношение доза-объем. На основе этих данных составлена таблица 4 в которой отражены процентные значения «холодных» и «горячих» зон в структурах планируемого облучаемого объема. Значения переоблучения приведены только для объемов буста, так как эти объёмы входят в общие объёмы PTV и, соответственно, для PTV с меньшей предписанной дозой процентные значения объёмов с переоблучением могут выходить за приемлемые границы.

Таблица 4. Значения покрытия объёмов мишени

		SEQ IMRT		SIB IMRT	
Пациент		PTV (95), %	PTV(110), %	PTV(95), %	PTV(110), %
АГНК	PTV66	0,1	-	4,2	-
	PTV70	0,13	0	3,46	0



Продолжение таблицы 4.

ГЕА	PTV55	0,078	-	0,78	-
	PTV60	0,440	0,001	0,88	0,021
ВЛА	PTV50	0,032	-	0,064	-
	PTV70	0,05	1,061	0,375	0
ВВА	PTV54	1.82	-	2,11	-
	PTV60	3.25	-	4,75	-
	PTV70	0.665	0.002	2,76	0,085
ПАТ	PTV66	0	-	0,17	-
	PTV70	0	0,002	0,49	0

На основе вышеприведённой таблицы можно сделать вывод, что полученные процентные значения холодных и горячих зон находятся в приемлемых границах для всех созданных планов, однако в случае последовательного буста доза, покрывающая объёмы PTV более гомогенная, то есть отклонения значений доз от предписанной минимально. Например, для пациента АГНК 95% доза от предписанной в случае SEQ покрывает 0,1% от объёма PTV66, а в случае SIB то же значение дозы покрывает 4.2%, что говорит о том, что в первом случае отклонение дозы минимально.

### 3.3. Сравнение планов SEQ и SIB по физической дозе на PTV и OAR's

Первым этапом сравнения планов, полученных с помощью методик последовательного и симультанного бустов производилось на основе прямого сравнения физической поглощённой дозы критическими органами, а также на основе процентного покрытия объёма мишени В приложении Б на рисунках 14 - 27 представлены полные итоговые данные, полученные с помощью функции статистики в программе Монасо. На этом этапе можно оценить приемлемость планов для использования их в качестве лечебных. Пороговые значения покрытия, а также толерантные дозы критических органов приведены в разделах 2.6 и 3.2. Согласно этим данным в таблицах ниже снесены значения максимальных доз на объём мишени и критических органов.

Таблица 5. Максимальные значения поглощённой дозы для спинного мозга, пищевода и ствола мозга

	SEQ IMRT			SIB IMRT		
Пациент	Пищевод $D_{\max}$ [Гр]	Спинной мозг, $D_{\max}$ [Гр]	Ствол мозга, $D_{\max}$ [Гр]	Пищевод $D_{\max}$ [Гр]	Спинной мозг, $D_{\max}$ [Гр]	Ствол мозга $D_{\max}$ [Гр]
АГНК	68,954	27,56	46,201	67,99	22,867	43,162
ГЕА	59,87	43,278	39,494	52,659	39,336	32,992
ВЛА	55,995	50,579	44,649	62,159	43,049	37,01
ВВА	64,273	36,994	-	57,431	38,959	-
ПАТ	65,961	45,729	13,31	66,871	42,789	15,601

Согласно приведённым данным можно заметить, что минимизирование поглощённой критическими органами дозы может быть воплощено с помощью методики SIB практически для всех пациентов.

Превышение доз отмечено для спинного мозга у пациента ВВА, пищевода для пациента ВЛА и для ствола мозга у пациента ПАТ.

Таблица 6. Значения средней поглощённой дозы в объёмах мишени

Пациент		SIB	SEQ
АГНК	PTV66	67.59	69.22
	PTV70	71.77	71.77
ГЕА	PTV55	58.77	60.35
	PTV60	61.04	61.22
ВЛА	PTV50	59.59	59.8
	PTV70	72.38	74.13
ВВА	PTV54	62.59	63.28
	PTV60	65.86	66.12
	PTV70	70.82	71.01
ПАТ	PTV66	69.35	71.32
	PTV70	70.97	73.11

Согласно результатам, приведённым в таблице – средняя поглощённая доза в объёмах мишени при SIB снижена до 0.5% относительно SEQ режима, что позволяет сказать о более «сжатой» форме изодозного покрытия при использовании одновременного буста.

### 3.4. Сравнение методик SEQ и SIB на основе BED и EQD<sub>2</sub>

Вторым этапом сравнения планов явился пересчёт физических значений доз в Биологически Эффективную Дозу (БЭД - BED) и Эквивалентную Дозу (EQD<sub>2</sub>), где EQD<sub>2</sub> – полная доза стандартного режима по 2 Гр за фракцию, которая биологически эквивалентна полной дозе D. Величина BED указывает, насколько большое повреждение создаёт конкретный режим фракционирования.

Расчёты производились с помощью выражений Линейно-Квадратичной Модели (ЛКМ - LQM). В качестве коэффициента  $\alpha/\beta$  в данных расчетах использовалось значение 2 как для спинного мозга, так и для ствола мозга и 10 для объёма мишени. Расчёт для других критических органов не производился, так как они не являются основными в рассмотрении оптимальности выбора этих методик. Ниже приведены используемые выражения:

$$BED = D_{max} * (1 + \frac{d}{\alpha/\beta}) \quad (1)$$

$$EQD_2 = N * d * \frac{d + \alpha/\beta}{d_2 + \alpha/\beta} \quad (2)$$

Значение  $d_2 = 2$  Гр, как при стандартном режиме фракционирования.

Для пациента АГНК в плане SEQ: N = 33 фр. по РОД = 2 Гр до СОД = 66 Гр + N = 2 фр. с РОД = 2,12 Гр до СОД = 70 Гр.

Для пациента АГНК в плане SIB: На область корня языка СОД = 70 Гр, РОД = 2,3 Гр. На область лимфоузлов СОД = 66 Гр, РОД = 2 Гр, N=33.

Таблица 7. Расчёт BED и EQD<sub>2</sub> для пациента АГНК

SIB						
					BED	EQD <sub>2</sub>
Brainstem	D <sub>max</sub>	22,87	d <sub>max</sub>	1,30	64,26	32,13
	D <sub>mean</sub>	6,40	d <sub>mean</sub>	0,51	19,09	9,55
Spinal Cord	D <sub>max</sub>	43,16	d <sub>max</sub>	2,78	106,54	99,60
	D <sub>mean</sub>	30,26	d <sub>mean</sub>	2,09	75,65	63,94

Продолжение таблицы 7.

PTV 66	D <sub>max</sub>	75,27	d <sub>max</sub>	2,78	106,54	99,60
	D <sub>mean</sub>	67,59	d <sub>mean</sub>	2,20	80,31	69,07
PTV 70	D <sub>max</sub>	75,26	d <sub>max</sub>	2,78	106,54	99,60
	D <sub>mean</sub>	71,06	d <sub>mean</sub>	2,36	87,54	77,20
SEQ						
					BED	EQD <sub>2</sub>
Brainstem	D <sub>max</sub>	27,56	d <sub>max</sub>	1,00	55,49	27,74
	D <sub>mean</sub>	8,04	d <sub>mean</sub>	0,39	17,14	8,57
Spinal Cord	D <sub>max</sub>	46,20	d <sub>max</sub>	2,08	92,94	78,46
	D <sub>mean</sub>	32,07	d <sub>mean</sub>	1,80	78,37	63,04
PTV 66	D <sub>max</sub>	75,37	d <sub>max</sub>	2,08	92,94	78,46
	D <sub>mean</sub>	69,22	d <sub>mean</sub>	1,86	81,63	66,42
PTV 70	D <sub>max</sub>	75,37	d <sub>max</sub>	2,08	92,94	78,46
	D <sub>mean</sub>	71,77	d <sub>mean</sub>	1,95	85,97	70,98

Для критических органов пациента АГНК наблюдается снижение физической поглощённой дозы и увеличение разовой дозы ввиду сокращения ОТТ, отсюда следует увеличение BED<sub>max</sub>: для ствола мозга на 13,6 Гр, для спинного мозга на 8.77 Гр.

Для объёмов опухоли режим гипофракционирования приводит к увеличению значения эквивалентных доз. То есть при одинаковых предписанных дозах, и при сравнимых физических, поглощённых объёмами мишени, значения EQD<sub>2</sub> возрастают. Так, для объёма с предписанной дозой в 70 Гр EQD<sub>2(SIB)max</sub> достигает значения 99.6 Гр, а EQD<sub>2(SEQ)max</sub> 78.46 Гр. Это указывает на более высокую эффективность применения гипофракционированного режима относительно стандартного при использовании методики Step&Shoot для терапии рака корня языка.

Для пациента ГЕА в плане *SEQ*: N = 28 фр. по РОД = 2 Гр до СОД = 56 Гр + N = 2 фр. с РОД = 2 Гр до СОД = 60 Гр.

Для пациента ГЕА в плане *SIB*: На ложе опухоли, заглоточные и шейные лимфоузлы I-IV уровня справа РОД = 2,24 Гр, СОД = 60 Гр, слева РОД = 2 Гр, СОД = 55,5 Гр. N=27 фр.

Таблица 8. Расчёт BED и EQD<sub>2</sub> для пациента ГЕА

SIB						
					BED	EQD2
Brainstem	D <sub>max</sub>	39,34	d <sub>max</sub>	1,46	67,99	33,99
	D <sub>mean</sub>	23,79	d <sub>mean</sub>	0,88	34,28	17,14
Spinal Cord	D <sub>max</sub>	32,99	d <sub>max</sub>	1,22	53,15	26,57
	D <sub>mean</sub>	23,52	d <sub>mean</sub>	0,87	33,75	16,87
PTV 54	D <sub>max</sub>	66,78	d <sub>max</sub>	2,47	83,29	74,68
	D <sub>mean</sub>	58,77	d <sub>mean</sub>	2,18	71,57	61,37
PTV 60	D <sub>max</sub>	66,78	d <sub>max</sub>	2,47	83,29	74,68
	D <sub>mean</sub>	61,04	d <sub>mean</sub>	2,26	74,84	65,02
SEQ						
					BED	EQD2
Brainstem	D <sub>max</sub>	39,49	d <sub>max</sub>	1,37	65,49	32,74
	D <sub>mean</sub>	23,40	d <sub>mean</sub>	0,80	33,66	16,83
Spinal Cord	D <sub>max</sub>	43,28	d <sub>max</sub>	1,44	74,49	37,25
	D <sub>mean</sub>	27,02	d <sub>mean</sub>	0,90	39,18	19,59
PTV 54	D <sub>max</sub>	66,33	d <sub>max</sub>	2,21	80,99	69,83
	D <sub>mean</sub>	60,35	d <sub>mean</sub>	2,01	72,49	60,53
PTV 60	D <sub>max</sub>	66,33	d <sub>max</sub>	2,21	80,99	69,83
	D <sub>mean</sub>	61,32	d <sub>mean</sub>	2,04	73,85	61,99

Для выделенных структур пациента ГЕА физические дозы находятся примерно в одних границах, не превышающих толерантный уровень. Однако, ввиду уменьшения сеансов ЛТ с 30 до 27, доза за фракцию увеличилось, что привело и к увеличению BED для ствола мозга на 2.5 Гр. Для спинного мозга можно отметить снижение BED почти на 11 Гр, что может являться следствием работы функции оптимизации в системе планирования.

Для объёмов мишени данного пациента, облучаемых по методике Step&Shoot терапевтический эффект от режима гипофракционирования превышает эффект от использования SEQ режима. Для объёма буста с предписанной дозой в 60 Гр  $EQD_{2(SIB)max}$  достигает значения 74,68 Гр, а  $EQD_{2(SEQ)max}$  69,83 Гр. Это, как и в случае пациента АГНК, указывает на более высокую эффективность применения гипофракционированного режима относительно стандартного при использовании методики Step&Shoot для терапии рака корня языка.

Для пациента ВЛА в плане SEQ: N = 25 фр. по РОД = 2 Гр до СОД = 50 Гр + N = 8 фр. с РОД = 2,3 Гр до СОД = 69 Гр.

Для пациента ВЛА в плане SIB: На область опухоли корня РОД = 2.3 Гр, СОД = 69 Гр, на область лимфоузлов СОД = 50,6 Гр, РОД = 1,7 Гр, N = 30.

Таблица 9. Расчёт BED и  $EQD_2$  для пациента ВЛА

SIB						
					BED	$EQD_2$
Brainstem	$D_{max}$	37,01	$d_{max}$	1,23	59,84	29,92
	$D_{mean}$	3,703	$d_{mean}$	0,12	3,93	1,96
Spinal Cord	$D_{max}$	43,05	$d_{max}$	1,43	73,93	36,97
	$D_{mean}$	18,84	$d_{mean}$	0,63	24,76	12,38
PTV 50,6	$D_{max}$	77,47	$d_{max}$	2,58	97,48	88,75
	$D_{mean}$	59,59	$d_{mean}$	1,99	71,43	59,39
PTV 70	$D_{max}$	77,47	$d_{max}$	2,58	97,48	88,75
	$D_{mean}$	72,38	$d_{mean}$	2,41	89,84	79,84

Продолжение таблицы 9.

SEQ						
					BED	EQD2
Brainstem	D <sub>max</sub>	44,65	d <sub>max</sub>	1,28	73,13	36,56
	D <sub>mean</sub>	4,43	d <sub>mean</sub>	0,13	4,71	2,36
Spinal Cord	D <sub>max</sub>	50,58	d <sub>max</sub>	1,45	87,12	43,56
	D <sub>mean</sub>	20,39	d <sub>mean</sub>	0,58	26,32	13,16
PTV 50,6	D <sub>max</sub>	79,83	d <sub>max</sub>	2,28	98,04	85,44
	D <sub>mean</sub>	63,48	d <sub>mean</sub>	1,81	74,99	60,52
PTV 70	D <sub>max</sub>	79,83	d <sub>max</sub>	2,28	98,04	85,44
	D <sub>mean</sub>	73,95	d <sub>mean</sub>	2,11	89,57	76,03

У пациента ВЛА, облучаемого по методике VMAT, возможно сокращение ОТТ с 33 до 30 фракций. Физические поглощённые дозы выделенными структурами данного пациента уменьшаются при использовании гипофракционированного режима. Также наблюдается уменьшение BED на 13,46 Гр для ствола мозга и на 13,19 Гр для спинного мозга. Полученные значения позволяют говорить о снижении рисков постлучевых реакций данных органов. Для объёмов опухоли режим SIB-VMAT показывает повышение терапевтического эффекта для терапии рака языка.

Для пациента ВВА в плане SEQ: N = 30 фр. по РОД = 1,8 Гр до СОД = 54 Гр + N = 3 фр. с РОД = 2 Гр до СОД = 60 Гр + N = 4 фр. с РОД = 2 Гр до СОД = 69,9 Гр.

Для пациента ВВА в плане SIB: СОД = 54, РОД = 1,8 Гр, СОД = 60 Гр, РОД = 2 Гр, СОД = 69,9 Гр, РОД = 2,3 Гр N = 30 фр.



Таблица 10. Расчёт BED и EQD<sub>2</sub> для пациента ВВА

SIB						
					BED	EQD2
Spinal Cord	D <sub>max</sub>	38,96	d <sub>max</sub>	1,18	61,96	30,98
	D <sub>mean</sub>	15,23	d <sub>mean</sub>	0,46	18,74	9,37
PTV 54	D <sub>max</sub>	83,37	d <sub>max</sub>	2,53	104,43	94,34
	D <sub>mean</sub>	62,59	d <sub>mean</sub>	1,89	74,46	60,97
PTV 60	D <sub>max</sub>	83,37	d <sub>max</sub>	2,53	104,43	94,34
	D <sub>mean</sub>	65,86	d <sub>mean</sub>	1,99	78,99	65,78
PTV 70	D <sub>max</sub>	83,37	d <sub>max</sub>	2,53	104,43	94,34
	D <sub>mean</sub>	70,82	d <sub>mean</sub>	2,15	86,02	73,40
SEQ						
					BED	EQD2
Spinal Cord	D <sub>max</sub>	36,99	d <sub>max</sub>	1,06	56,54	28,27
	D <sub>mean</sub>	14,36	d <sub>mean</sub>	0,41	17,30	8,65
PTV 54	D <sub>max</sub>	76,94	d <sub>max</sub>	2,20	93,85	80,75
	D <sub>mean</sub>	66,44	d <sub>mean</sub>	1,90	79,05	64,75
PTV 60	D <sub>max</sub>	76,94	d <sub>max</sub>	2,20	93,85	80,75
	D <sub>mean</sub>	68,83	d <sub>mean</sub>	1,97	82,36	68,25
PTV 70	D <sub>max</sub>	76,94	d <sub>max</sub>	2,20	93,85	80,75
	D <sub>mean</sub>	71,97	d <sub>mean</sub>	2,06	86,77	72,98

Для спинного мозга у пациента ВВА наблюдается увеличение разовой дозы ввиду сокращения ОТТ на 7 сеансов, отсюда следует увеличение BED<sub>max</sub> на 5.42 Гр, но ни в одном из форматов облучения данные дозы не проходят по толерантности.

Для объёмов опухоли, которых у данного пациента выделено 3, режим гипофракционирования, воплощённый в формате dMLC повышает

терапевтический эффект, а, следовательно, и значение локального контроля над опухолью.

Для пациента ПАН в плане *SEQ*: N = 33 фр. по РОД = 2 Гр до СОД = 66 Гр + N = 2 фр. с РОД = 2 Гр до СОД = 70 Гр.

Для пациента ПАН в плане *SIB*: СОД = 66, РОД = 2 Гр, СОД = 70 Гр, РОД = 2.12 Гр, N = 33.

Таблица 11. Расчёт BED и EQD<sub>2</sub> для пациента ПАН

SIB						
					BED	EQD2
Brainstem	D <sub>max</sub>	15,60	d <sub>max</sub>	0,47	19,29	9,64
	D <sub>mean</sub>	1,57	d <sub>mean</sub>	0,05	1,63	0,82
Spinal Cord	D <sub>max</sub>	42,79	d <sub>max</sub>	1,30	70,53	35,26
	D <sub>mean</sub>	24,63	d <sub>mean</sub>	0,75	33,82	16,91
PTV 66	D <sub>max</sub>	74,59	d <sub>max</sub>	2,26	91,45	79,45
	D <sub>mean</sub>	69,35	d <sub>mean</sub>	2,10	83,92	71,10
PTV 70	D <sub>max</sub>	74,59	d <sub>max</sub>	2,26	91,45	79,44
	D <sub>mean</sub>	70,97	d <sub>mean</sub>	2,15	86,24	73,65
SEQ						
					BED	EQD2
Brainstem	D <sub>max</sub>	13,31	d <sub>max</sub>	0,38	15,84	7,92
	D <sub>mean</sub>	1,60	d <sub>mean</sub>	0,04	1,64	0,82
Spinal Cord	D <sub>max</sub>	45,73	d <sub>max</sub>	1,31	75,60	37,80
	D <sub>mean</sub>	25,3	d <sub>mean</sub>	0,72	34,53	17,27
PTV 66	D <sub>max</sub>	77,22	d <sub>max</sub>	2,21	94,26	81,21
	D <sub>mean</sub>	71,32	d <sub>mean</sub>	2,04	85,85	71,99
PTV 70	D <sub>max</sub>	77,22	d <sub>max</sub>	2,21	94,26	81,21
	D <sub>mean</sub>	73,11	d <sub>mean</sub>	2,09	88,39	74,74

Для критических органов пациента ПАН поглощённая максимальная доза в обоих планах проходит по критериям толерантности. Однако, при пересчёте данных значение в BED можно заметить, что доза на спинной мозг при использовании ускоренного фракционирования снижается примерно на 5 Гр, а на ствол мозга повышается на 4 Гр. На объёмы мишени пересчёт физической дозы показывает снижение терапевтического эффекта примерно на 2 Гр. Это может быть связано с различиями в создании планов ЛТ для данного пациента, а именно в различиях в предписаниях на данные структуры.

Согласно вышеприведённым данным исследования, можно отметить сокращение количества сеансов лучевой терапии за счёт использования одновременного буста: для пациента АГНК количество сеансов уменьшилось с 35 до 33, для пациента ГЕА с 30 до 27, для пациента ВЛА с 33 до 30, для пациента ВВА с 37 до 30 и для пациента ПАН с 33 до 30.

Увеличение биологически эффективной дозы и эквивалентной дозы в объёмах мишени наблюдается для большей части пациентов, что является следствием уменьшения количества сеансов и, следовательно, увеличения дозы за фракцию при SIB относительно SEQ. Соответственно, при ускоренном курсе ЛТ - гипофракционировании (в данном случае таким является SIB) достигается больший эффект от лучевой терапии для опухоли. Формат ускоренного фракционирования показывает хороший терапевтический результат при лечении рака корня языка, облучаемого по методике Step&Shoot.

## Заключение

В данной работе были рассмотрены зоны поражения области головы и шеи, которые делятся на полость рта, фаринкс, ларинкс, параназальные пазухи и полость носа, а также слюнные железы. Факторами, увеличивающими риск возникновения рака в данных областях связан в первую очередь, с агрессивным воздействием некоторых веществ, таких как: алкоголь, табак, производственная пыль и др. Также были рассмотрены основные методы лечения, которые включают в себя хирургическую резекцию опухоли, лучевую терапию и лечение химиопрепаратами. Комбинация данных методов лечения позволяет достичь положительного эффекта: уменьшение скорости роста опухоли и уменьшение её размеров. Более детальное рассмотрение было проведено для методов лучевой терапии, и ещё более обширное для ЛТ с синхронной модуляцией интенсивности. Данный метод позволяет уменьшить риск возникновения лучевых реакций в организме человека, а также уменьшить лучевую нагрузку на здоровые органы и ткани, находящиеся поблизости, благодаря снижению подводимой дозы к клиническому объёму и сохранению предписанной дозы в видимом объёме опухоли. Также, согласно вышеприведённым расчётам, данный метод существенно уменьшает время курса ЛТ.

При использовании SIB режима можно отметить более сжатую форму изодозного покрытия, чем при SEQ. Основное различие данных методик, касающееся создания планов, заключается в том, что при использовании методики последовательного буста необходимо создавать два или более планов на курс ЛТ, один из которых просчитывает дозу на общий объём, другие – на объём буста. При ЛТ с одновременной эскалацией дозы– создаётся только один план, соответственно и оптимизация производится только одна.

На основе рассчитанных планов была произведена оценка поглощённой критическими органами дозой и покрытия мишеней: общего объёма и объёмов бустов. Помимо сравнения на основе физической дозы, также были

рассчитаны эквивалентные дозы BED и EQD<sub>2</sub>, ввиду необходимости сравнения различных режимов фракционирования, при которых производилось облучение. Дозы к органам риска в обоих методах оказались сравнимы.

Применение режима гипофракционирования повышает эффективность лучевой терапии с точки зрения радиобиологического показателя BED благодаря сокращению общего времени облучения, что особенно важно для опухолей головы и шеи, которые отличаются высокой скоростью пролиферации.

Выбор подходящего метода между SEQ или SIB зависит от формы опухоли, методики облучения и цели планирования. Однако методика SIB позволяет сократить общее время курса ЛТ, достичь более высокого терапевтического эффекта, а, следовательно, и повысить значение локального контроля над опухолью.

#### 4. Социальная ответственность

Одним из возможных вариантов снижения травматизма на производстве, а также профессиональной заболеваемости является внедрение комплекса мер охраны труда. Законодательство Российской Федерации об охране труда ссылается на Конституцию Российской Федерации и Трудовой кодекс Российской Федерации.

Работодатель берет на себя обязанности по обеспечению *безопасных условий и охраны труда* в организации. Согласно Федеральному закону от 17 июля 1999 г. №181-ФЗ "Об основах охраны труда в Российской Федерации" (с изменениями от 20 мая 2002 г., 10 января 2003 г., 9 мая, 26 декабря 2005 г.) остановимся на некоторых понятиях.

Охрана труда - это система законодательных актов, социально-экономических, организационных, технических, гигиенических и лечебно-профилактических мероприятий и средств, обеспечивающих безопасность, сохранение здоровья и работоспособности человека во время труда.

Условия труда – совокупность факторов производственной среды и трудового процесса, оказывающих влияние на работоспособность и здоровье работника.

Вредный производственный фактор – производственный фактор, воздействие которого на работника может привести к его заболеванию.

Опасный производственный фактор – производственный фактор, воздействие которого на работника может привести к его травме и смерти.

Безопасные условия труда – такие условия труда, при которых воздействие вредных или опасных производственных факторов на работников исключено или уровни их воздействия не превышают установленные нормы.

Рабочее место – место, в которое необходимо прибыть работнику для выполнения его работы.

Рабочие, служащие, инженерно–технические работники и руководящий состав обязаны следовать правилам по охране труда и техники

безопасности [20].

Полностью безопасных и безвредных производств не существует. Задача охраны труда — свести к минимуму вероятность поражения или заболевания работающего с одновременным обеспечением комфорта при максимальной производительности труда. Реальные производственные условия характеризуются, как правило, наличием некоторых опасных и вредных производственных факторов.

#### 4.1 Анализ опасных и вредных факторов

Дипломная работа была выполнена на Томском Областном Онкологическом Диспансере. Работа выполнялась с использованием ПЭВМ.

Производственные условия на рабочем месте характеризуются наличием опасных и вредных факторов, которые классифицируются по группам элементов: физические, химические, биологические, психофизиологические.

В таблице 12 представлены основные виды работ, которые могут привести к воздействию опасных и вредных факторов.

Таблица 12 – Основные элементы производственного процесса, формирующие опасные и вредные факторы

Наименование видов работ и параметров производственного процесса	ФАКТОРЫ ГОСТ 12.0.003-74 ССБТ		Нормативные документы
	Вредные	Опасные	
Расчёт данных на ПЭВМ.	—	Электрический ток	ГОСТ 12.1.038-82 ССБТ. Электробезопасность

	Воздействие радиации (ВЧ,УВЧ,СВ Ч и т.д.)	—	СанПиН 2.2.2/2.4.1340-03 Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы. «Гигиенические требования к ПЭВМ и организация работы»
--	---	---	---

На инженера, который работает на компьютере, воздействуют следующие факторы:

- физические: температура и влажность воздуха; шум; статическое электричество; электромагнитное поле низкой частоты; освещённость; наличие излучения;
- психофизиологические опасные и вредные производственные факторы делятся на: физические перегрузки (статические, динамические) и нервно-психические перегрузки (умственное перенапряжение, монотонность труда, эмоциональные перегрузки).



## **4.2 Обоснование и разработка мероприятий по снижению уровней опасного и вредного воздействия и устранению их влияния при работе на ПЭВМ**

### **4.2.1. Организационные мероприятия**

Весь персонал обязан знать и строго соблюдать правила техники безопасности. Обучение персонала технике безопасности и производственной санитарии состоит из вводного инструктажа и инструктажа на рабочем месте ответственным лицом.

Проверка знаний правил техники безопасности проводится квалификационной комиссией после обучения на рабочем месте. Проверяемому, присваивается соответствующая его знаниям и опыту работы квалификационная группа по технике безопасности и выдаётся специальная удостоверение.

Лица, обслуживающие электроустановки не должны иметь увечий и болезней, мешающих производственной работе. Состояние здоровья устанавливается медицинским освидетельствованием.

#### 4.2.2. Технические мероприятия

Рациональная планировка рабочего места предусматривает чёткий порядок и постоянство размещения предметов, средств труда и документации. То, что требуется для выполнения работ чаще, должно располагаться в зоне лёгкой досягаемости рабочего пространства. Зоны досягаемости рук в горизонтальной плоскости изображены на рисунке 11.

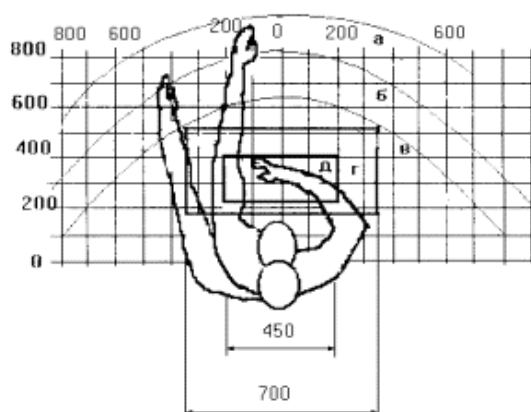


Рисунок 11 – Зоны досягаемости рук в горизонтальной плоскости

При проектировании письменного стола должны быть учтены следующие требования:

- высота рабочей поверхности стола рекомендуется в пределах 680-800 мм;
- высота рабочей поверхности, на которую устанавливается клавиатура, должна быть 650 мм;
- рабочий стол должен быть шириной не менее 700 мм и длиной не менее 1400 мм;
- должно иметься пространство для ног высотой не менее 600 мм, шириной – не менее 500 мм, глубиной на уровне колен – не менее 450 мм и на уровне вытянутых ног – не менее 650 мм.

Организация рабочего места показана на рис. 12.

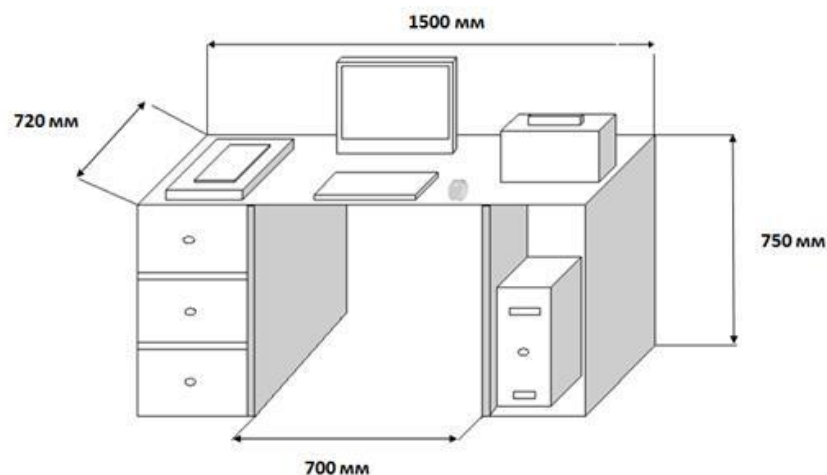


Рисунок 12 – Схема организации рабочего места

Рабочее кресло должно быть подъёмно-поворотным и регулируемым по высоте и углам наклона сиденья и спинки, а также расстоянию спинки до переднего края сиденья. Рекомендуется высота сиденья над уровнем пола 420-550 мм. Конструкция рабочего кресла должна обеспечивать: ширину и глубину поверхности сиденья не менее 400 мм; поверхность сиденья с заглаблённым передним краем.

Монитор должен быть расположен на уровне глаз оператора на расстоянии 500-600 мм. Согласно нормам, угол наблюдения в горизонтальной плоскости должен быть не более  $45^\circ$  к нормали экрана. Лучше если угол обзора будет составлять  $30^\circ$ . Кроме того, должна быть возможность выбирать уровень контрастности и яркости изображения на экране.

Должна предусматриваться возможность регулирования экрана:

- по высоте +3 см;
- по наклону от 10 до 20 градусов относительно вертикали;
- в левом и правом направлениях.

Клавиатуру следует располагать на поверхности стола на расстоянии 100-300 мм от края. Нормальным положением клавиатуры является её размещение на уровне локтя оператора с углом наклона к горизонтальной плоскости  $15^\circ$ . Более удобно работать с клавишами, имеющими вогнутую поверхность, четырёхугольную форму с закруглёнными углами. Конструкция

клавиши должна обеспечивать оператору ощущение щелчка. Цвет клавиш должен контрастировать с цветом панели.

#### 4.2.3. Условия безопасной работы

Основные параметры, характеризующие условия труда, – это микроклимат, шум, вибрация, электромагнитное поле, излучение, освещённость.

Микроклимат – комплекс физических факторов внутренней среды помещений, оказывающий влияние на тепловой обмен организма и здоровье человека.

Воздух рабочей зоны (микроклимат) производственных помещений определяют следующие параметры: температура, относительная влажность, скорость движения воздуха. Оптимальные и допустимые значения характеристик микроклимата и приведены в таблицах 13 и 14.

Таблица 13 – Оптимальные параметры микроклимата

Период года	Температура, °С	Относительная влажность, %	Скорость движения воздуха, м/с
Холодный	22-24	40-60	0,1
Тёплый	23-25	40-60	0,1

Таблица 14 – Допустимые параметры микроклимата

Период Года	Температура, °С		Относительная влажность, %	Скорость движения воздуха, м/с	
	Диапазон ниже допустим	Диапазон выше допустим		Для диапазона ниже	Для диапазона выше
Холодный	20,0-21,9	24,1-25,0	15-75	0,1	0,1
Тёплый	21,0-22,9	25,1-28,0	15-75	0,1	0,2

Температура – степень нагретости воздуха в рабочем помещении. По закону при восьмичасовом рабочем дне температура воздуха в офисном помещении должна составлять 23-25°C в тёплое время года и 22-24 °C в холодное (при относительной влажности 40-60%). Отклонение от нормы разрешено лишь на 1-2 °C. Допустимое колебание температуры во время рабочего дня – не больше 3-4 °C [22].

К мероприятиям по оздоровлению воздушной среды в производственном помещении относятся: правильная организация вентиляции и кондиционирования воздуха, отопление помещений. Вентиляция может осуществляться естественным и механическим путём. При объёме помещения до 20 м<sup>3</sup> в него должно подаваться, не менее 30 м<sup>3</sup>/ч наружного воздуха на одного человека. В случае объёма помещения более 40 м<sup>3</sup> на одного человека допускается естественная циркуляция, но с учётом отсутствия выделения вредных веществ.

В лаборатории осуществляется естественная вентиляция. Воздух поступает и удаляется через щели, окна, двери. Основной недостаток такой вентиляции в том, что подача приточного воздуха идёт в помещения без предварительной очистки и подогрева.

Шум и вибрация ухудшают условия труда, оказывают вредное воздействие на организм человека, а именно, на органы слуха и на весь организм через центральную нервную систему. В результате этого ослабляется внимание, ухудшается память, снижается реакция, увеличивается число ошибок при работе. Шум может создаваться работающим оборудованием, установками кондиционирования воздуха, осветительными приборами дневного света, а также проникать извне.

В работе [21] приведены следующие значения уровня шума в помещениях офисов, проектных и научно-исследовательских организаций:

- допустимый уровень – 45 дБ;
- максимальный уровень – 60 дБ;

- оптимальный уровень – 50 дБ.

При выполнении работы на ЭВМ уровень шума в рабочем помещении не должен превышать 50 дБ.

Экран и системные блоки производят электромагнитное излучение. Основная его часть происходит от системного блока и видеокабеля. Согласно [21] напряжённость электромагнитного поля на расстоянии 50 см вокруг экрана по электрической составляющей должна быть не более:

- в диапазоне частот 5 Гц-2 кГц – 25 В/м;
- в диапазоне частот 2 кГц-400 кГц – 2,5 В/м.

Плотность магнитного потока должна быть не более:

- в диапазоне частот 5 Гц-2 кГц – 250 нТл;
- в диапазоне частот 2 кГц – 400 кГц – 25 нТл.

Существуют следующие способы защиты от ЭМП:

- увеличение расстояния от источника (экран должен находиться на расстоянии не менее 50 см от пользователя);
- применение приэкранных фильтров, специальных экранов и других средств индивидуальной защиты.

При работе с компьютером источником ионизирующего излучения является дисплей. Под влиянием ионизирующего излучения в организме может происходить нарушение нормальной свёртываемости крови, увеличение хрупкости кровеносных сосудов, снижение иммунитета и др. Доза облучения при расстоянии до дисплея 20 см составляет 50 мкР/час. По нормам [21] конструкция ЭВМ должна обеспечивать мощность экспозиционной дозы рентгеновского излучения в любой точке на расстоянии 0,05 м от экрана не более 100 мкР/час.

Утомляемость органов зрения может быть связана как с недостаточной освещённостью, так и с чрезмерной освещённостью, а также с неправильным направлением света.

В производственном помещении применяется общее равномерное освещение с помощью люминесцентных ламп.

Согласно требованиям [22] освещённость рабочих поверхностей должна быть не менее 200 лк.

### 4.3 Электробезопасность

Электробезопасность – система организационных и технических мероприятий и средств, обеспечивающих защиту людей от вредного и опасного воздействия электрического тока, электрической дуги, электромагнитного поля и статического электричества.

Влияние электрического тока на организм человека носит разносторонний характер, и может привести как к лёгкому, так и к тяжёлому исходу.

Проходя через организм человека, электрический ток оказывает термическое и биологическое действия:

- нагрев тканей вплоть до ожогов;
- разложение крови и плазмы – нарушение физико-химического состава;
- возбуждение тканей организма (судороги).

Действие тока может привести к электрической травме.

Таким образом, действие тока на организм человека может быть местным и общим. Общее (рефлекторное) поражение – электрический удар, представляет для человека наибольшую опасность: нарушается работа центральной нервной и сердечно - сосудистой систем, что приводит к фибрилляции и параличу сердца, а также к остановке дыхания.

Степень опасности и исход поражения электрическим током зависят от ряда причин. Основными из них являются: величина тока, проходящего через организм; путь прохождения тока; продолжительность действия тока; частота тока и сопротивление человека в момент соприкосновения с токоведущими частями, которые, в свою очередь, зависят от состояния окружающей среды (температура, влажность воздуха и т.д.).

Безопасной для человека является величина переменного тока – 10мА, постоянного – 50мА, безопасное напряжение 12В.



Помещение, в котором проводится работа, относится к группе помещений без повышенной опасности: сухое (влажность воздуха не превышает 75%), не жаркое (температура не превышает 28°C), с токонепроводящими полами, без токопроводящей пыли и химически активной среды. Все провода, подводящие напряжение к электрооборудованию, электроизолированы и находятся в заземлённой металлической оплётке. Рубильник распределительного щитка имеет пластмассовый кожух. Также имеются отключающие автоматы. Выполнен контур защитного заземления из стальной полосы сечением 30 мм<sup>2</sup> по периметру помещения. Все электрические приборы в лаборатории заземлены.

Согласно [23] заземляющее устройство должно иметь в любое время года сопротивление не более 0,4 Ом.

Для предотвращения появления статического электричества и защиты от его влияния в помещении необходимо использовать нейтрализаторы и увлажнители, а полы должны иметь антистатическое покрытие. Конструкция пола в помещении обеспечивает сток и отвод статического электричества. Покрытие пола выполнено из гладких, прочных, обладающих антистатическими свойствами материалов.

#### 4.4. Пожарная и взрывная безопасность

Согласно [24], в зависимости от характеристики используемых в производстве веществ и их количества, по пожарной и взрывной опасности помещения подразделяются на категории А, Б, В, Г, Д. Помещение по степени пожаровзрывоопасности относится к категории В, так как содержит твёрдые сгорающие вещества.

Возможные причины загорания:

- работа с открытой электроаппаратурой;
- короткие замыкания в блоке питания;
- несоблюдение правил пожарной безопасности;
- наличие горючих компонентов: документы, двери, столы, изоляция кабелей и т.п.

Мероприятия по пожарной профилактике разделяются на: организационные, технические, эксплуатационные и режимные.

Организационные мероприятия предусматривают правильную эксплуатацию оборудования, правильное содержание зданий и территорий, противопожарный инструктаж рабочих и служащих, обучение производственного персонала правилам противопожарной безопасности, издание инструкций, плакатов, наличие плана эвакуации.

К техническим мероприятиям относятся: соблюдение противопожарных правил, норм при проектировании зданий, при устройстве электропроводов и оборудования, отопления, вентиляции, освещения, правильное размещение оборудования.

К режимным мероприятиям относятся, установление правил организации работ, и соблюдение противопожарных мер. Для предупреждения возникновения пожара от коротких замыканий, перегрузок и т. д. необходимо соблюдение следующих правил пожарной безопасности:

- исключение образования горючей среды (герметизация оборудования, контроль воздушной среды, рабочая и аварийная вентиляция);
- применение при строительстве и отделке зданий негорюемых или трудно сгораемых материалов;
- правильная эксплуатация оборудования (правильное включение оборудования в сеть электрического питания, контроль нагрева оборудования);
- правильное содержание зданий и территорий (исключение образования источника воспламенения - предупреждение самовозгорания веществ, ограничение огневых работ);
- обучение производственного персонала правилам противопожарной безопасности;
- издание инструкций, плакатов, наличие плана эвакуации;
- соблюдение противопожарных правил, норм при проектировании зданий, при устройстве электропроводов и оборудования, отопления, вентиляции, освещения;
- правильное размещение оборудования;
- своевременный профилактический осмотр, ремонт и испытание оборудования.

В помещении с электрооборудованием, во избежание поражения электрическим током, целесообразно использовать углекислотные или порошковые огнетушители. Данные огнетушители предназначены для тушения загораний различных веществ и материалов, электроустановок под напряжением до 1000 В, горючих жидкостей. Химические и пенные огнетушители не допустимы.

Огнетушители следует располагать на защищаемом объекте в соответствии с требованиями [25] таким образом, чтобы они были защищены от воздействия прямых солнечных лучей, тепловых потоков, механических воздействий и других неблагоприятных факторов (вибрация, агрессивная

среда, повышенная влажность и т. д.). Они должны быть хорошо видны и легкодоступны в случае пожара. Предпочтительно размещать огнетушители вблизи мест наиболее вероятного возникновения пожара, вдоль путей прохода, а также около выхода из помещения. Огнетушители не должны препятствовать эвакуации людей во время пожара.

Согласно требованиям пожарной безопасности, на этаже находится 2 огнетушителя ОП-3 – огнетушители переносные порошковые, лестничные пролёты оборудованы гидрантами, имеется кнопка пожарной сигнализации.

При возникновении аварийной ситуации необходимо:

- сообщить руководству (дежурному);
- позвонить в аварийную службу или МЧС;
- принять меры по ликвидации аварии в соответствии с инструкцией.

## **5. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение**

На сегодняшний день перспективность научного исследования определяется не столько масштабом открытия, оценить которое на первых этапах жизненного цикла высокотехнологического и ресурсоэффективного продукта бывает достаточно трудно, сколько коммерческой ценностью разработки. Оценка коммерческой ценности разработки является необходимым условием при поиске источников финансирования для проведения научного исследования и коммерциализации его результатов. Это важно для разработчиков, которые должны представлять состояние и перспективы проводимых научных исследований.

Достижение цели обеспечивается решением задач:

- оценка коммерческого потенциала и перспективности проведения научных исследований;
- определение возможных альтернатив проведения научных исследований, отвечающих современным требованиям в области ресурсоэффективности и ресурсосбережения;
- планирование научно-исследовательских работ;
- определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования [6].

## **5.1 Потенциальные потребители результатов исследования**

В данной работе проводилось исследование возможности однозначного применения методики симультанного буста в ЛТ при лечении опухолей головы и шеи. Применение данной методики является выгодным для любой онкологической клиники, лечение в которой может производиться в формате лучевой терапии с модулированной интенсивностью, а, следовательно, имеющей возможность использовать программное обеспечения для обратного планирования.

Одним из главных преимуществ применения симультанного буста помимо качества производимой лучевой терапии, является сокращение курса за счёт увеличения разовой дозы за фракцию, что приводит к сокращению времени, проводимого пациентом в клинике.

## 5.2 Анализ конкурентных технических решений

Для проведения анализа конкурентоспособности разработки будет использоваться оценочная карта, приведённая в таблице 15. В качестве конкурирующей разработки примем последовательный интегрированный буст (K1), а имеющуюся разработку обозначим SIB. Позиция разработки и конкурентов оценивается по каждому показателю экспертным путём по пятибалльной шкале, где 1 – наиболее слабая позиция, а 5 – наиболее сильная. Веса показателей, определяемые экспертным путём, в сумме должны составлять единицу.

Анализ конкурентных технических решений определяется по формуле:

$$K = \sum B_i \cdot B_i, \quad (1)$$

Где K – конкурентоспособность научной разработки или конкурента;  
 $B_i$  – вес показателя (в долях единицы);  $B_i$  – балл  $i$ -го показателя.

Из данного анализа можно судить о явном преимуществе применения методики симульного буста в лучевой терапии с модуляцией интенсивности.

Таблица 15 – Оценочная карта для сравнения конкурентных технических решений

Критерии оценки	Вес	Баллы		Конкурентоспособность	
	критерия	Б <sub>SIB</sub>	Б <sub>к1</sub>	К <sub>SIB</sub>	К <sub>к1</sub>
Технические критерии оценки ресурсоэффективности					
1. Риск возникновения постлучевых реакций	0,18	4	3	0,72	0,54
2. Гомогенность дозного покрытия	0,13	4	5	0,52	0,65

Продолжение таблицы 15.

3. Дозовая нагрузка на критические органы	0,20	5	4	0,90	0,54
4. Простота планирования	0,14	4	2	0,56	0,28
5. Риск возникновения сбоев при проведении курса ЛТ	0,10	4	4	0,40	0,40
<b>Экономические критерии оценки эффективности</b>					
1. Конкурентоспособность методики	0,08	5	5	0,40	0,40
2. Степень применимости/известности	0,07	3	5	0,21	0,35
3. Цена	0,1	4	4	0,40	0,40
<b>Итог:</b>	<b>1</b>	-	-	<b>4,11</b>	<b>3,56</b>

Как показал анализ, применение методики симульного буста в лучевой терапии с модуляцией интенсивности более конкурентно способно, поскольку обладает явной простотой создания плана и сниженным риском возникновения лучевых последствий.



### 5.3 SWOT-анализ

SWOT-анализ – Strengths (сильные стороны), Weaknesses (слабые стороны), Opportunities (возможности) и Threats (угрозы) – представляет собой комплексный анализ научно-исследовательского проекта.

SWOT-анализ заключается в описании сильных и слабых сторон проекта, в выявлении возможностей и угроз для реализации проекта, которые проявились или могут появиться в его внешней среде.

Сильные стороны – это факторы, характеризующие конкурентоспособную сторону научно-исследовательского проекта. Сильные стороны свидетельствуют о том, что у проекта есть отличительное преимущество или особые ресурсы, являющиеся особенными с точки зрения конкуренции. Другими словами, сильные стороны – это ресурсы или возможности, которыми располагает руководство проекта и которые могут быть эффективно использованы для достижения поставленных целей.

Слабые стороны – это недостаток, упущение или ограниченность научно-исследовательского проекта, которые препятствуют достижению его целей. Это то, что плохо получается в рамках проекта или где он располагает недостаточными возможностями или ресурсами по сравнению с конкурентами.

Возможности включают в себя любую предпочтительную ситуацию в настоящем или будущем, возникающую в условиях окружающей среды проекта, например, тенденцию, изменение или предполагаемую потребность, которая поддерживает спрос на результаты проекта и позволяет руководству проекта улучшить свою конкурентную позицию.

Угроза представляет собой любую нежелательную ситуацию, тенденцию или изменение в условиях окружающей среды проекта, которые имеют разрушительный или угрожающий характер для его конкурентоспособности в настоящем или будущем. В качестве угрозы может

выступать барьер, ограничение или что-либо ещё, что может повлечь за собой проблемы, разрушения, вред или ущерб, наносимый проекту.

В таблице 2 представлен SWOT-анализ в виде таблицы, так же показаны результаты пересечений сторон, возможностей и угроз.

Таблица 16– SWOT-анализ

	<b>Сильные стороны</b>	<b>Слабые стороны</b>
	<b>научно-исследовательского проекта:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– С1. Снижение дозовой нагрузки на критические органы;</li> <li>– С2. Упрощённая верификация плана из-за отсутствия «сшивок»</li> <li>– С3. Укороченное время ЛТ, что снижает вероятность приостановленного лечения по инициативе пациента</li> </ul>	<b>научно-исследовательского проекта:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Сл1. Сложность оценки поздних лучевых реакций из-за отсутствия исследований с временем наблюдения более 5 лет</li> <li>– Сл2. Отсутствие необходимого программного обеспечения в онкологических клиниках</li> </ul>

<p><b>Возможности:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– В1. Ускоренное – «шаблонное» лечение пациентов с типичной патологией в области голова и шея</li> <li>– В2. Сокращение времени нахождения пациента в палате, сокращение расходов на содержание пациента в больнице</li> </ul>	<p>1. Ускорение всего курса ЛТ даже на этапе планирования за счёт отсутствия нескольких верификаций, что также может сократить время между назначением на ЛТ и непосредственно началом курса.</p> <p>2. Отсутствие риска развития радиорезистентности ввиду снижения отказов пациентов от ЛТ во время курса из-за его длительности</p>	<p>1. Проведение масштабных исследований направленных на изучение поздних лучевых реакций</p> <p>2. Обучение медицинских физиков, занимающихся планированием, работе с программой обратного планирования для возникновения у них интереса к данному продукту и, следовательно, для приобретения ПО в клинику</p>
<p><b>Угрозы:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– У1. Отсутствие коммерческого интереса к проекту из-за наличия других функционирующих методик ЛТМИ</li> </ul>	<p>1. Внедрение методики как типовой в Томском Областном Онкологическом диспансере.</p> <p>2. Показательный расчёт экономии на «койко-месте» для</p>	<p>1. Создание статистической базы данных, показывающей преимущества использования методики симуланного буста.</p>

<p>–У2. Не востребованность на рынке, в силу отсутствия широкой доказательной базы клинических исследований потенциальных клиентов.</p>	<p>пациента при лечении его методом стандартного фракционирования и ЛТМИ с симультанным бустом приведёт к увеличению интереса к данной методике со стороны медицинских учреждений.</p>	<p>2. Проведение обширных исследований с увеличенным временем наблюдения за пациентами.</p> <p>3. Оценка пятилетней выживаемости пациентов с типичной патологией, прошедших курс ЛТМИ с симультанным бустом</p>
---	--	---

На основе результатов проведённого анализа можно сделать вывод, что наиболее оптимальной стратегией выхода разработки на рынок является стратегия совместной предпринимательской деятельности. Интерес в применении симультанного буста для лечения опухолей головы и шеи может быть повышен с помощью наглядного отображения снижения риска ранних и поздних лучевых реакций за счёт применения данной методики в одном из онкологических центров.

#### 5.4. Оценка готовности проекта к коммерциализации

На какой бы стадии жизненного цикла не находилась научная разработка полезно оценить степень её готовности к коммерциализации и выяснить уровень собственных знаний для её проведения. Для этого заполним специальную форму (Табл. 17), содержащую показатели о степени проработанности проекта с позиции коммерциализации и компетенциям разработчика научного проекта.

Таблица 17– Бланк оценки степени готовности научного проекта к коммерциализации

№ п/п	Наименование	Степень проработанности научного проекта	Уровень имеющихся знаний у разработчика
1.	Определён имеющийся научно-технический задел	4	4
2.	Определены перспективные направления коммерциализации научно-технического задела	4	4
3.	Определены отрасли и технологии (товары, услуги) для предложения на рынке	4	3
4.	Определена товарная форма научно-технического задела для представления на рынок	4	3
5.	Определены авторы и осуществлена охрана их прав	2	2

Продолжение таблицы 17,

6.	Проведена оценка стоимости интеллектуальной собственности	2	3
7.	Проведены маркетинговые исследования рынков сбыта	1	2
8.	Разработан бизнес-план коммерциализации научной разработки	1	4
9.	Определены пути продвижения научной разработки на рынок	4	4
10.	Разработана стратегия (форма) реализации научной разработки	3	3
11.	Проработаны вопросы международного сотрудничества и выхода на зарубежный рынок	2	2
12.	Проработаны вопросы использования услуг инфраструктуры поддержки, получения льгот.	2	1
13.	Проработаны вопросы финансирования коммерциализации научной разработки	4	3
14.	Имеется команда для коммерциализации научной разработки	5	5
15.	Проработан механизм реализации научного проекта	4	4
	<b>ИТОГО БАЛЛОВ</b>	<b>46</b>	<b>47</b>

При проведении анализа по таблице, приведённой выше, по каждому показателю ставится оценка по пятибалльной шкале. Так, при оценке степени проработанности научного проекта 1 балл означает не проработанность проекта, 2 балла – слабую проработанность, 3 балла – выполнено, но в качестве не уверен, 4 балла – выполнено качественно, 5 баллов – имеется положительное заключение независимого эксперта. Для оценки уровня имеющихся знаний у разработчика система баллов принимает следующий вид: 1 означает не знаком или мало знаю, 2 – в объеме теоретических знаний, 3 – знаю теорию и практические примеры применения, 4 – знаю теорию и самостоятельно выполняю, 5 – знаю теорию, выполняю и могу консультировать.

Оценка готовности научного проекта к коммерциализации (или уровень имеющихся знаний у разработчика) определяется по формуле:

$$B_{\text{сум}} = \sum B_i, \quad (2)$$

Где  $B_{\text{сум}}$  – суммарное количество баллов по каждому направлению;

$B_i$  – балл по  $i$ -му показателю.

Значение  $B_{\text{сум}}$  позволяет говорить о мере готовности научной разработки и её разработчика к коммерциализации. Полученные значения находятся в коридоре от 46 до 47. Это значит, что перспективность научного проекта выше среднего.

## **5.5. Методы коммерциализации результатов научно-технического исследования**

При коммерциализации научно-технических разработок продавец преследует вполне определённую цель, которая во многом зависит от того, куда в последующем он намерен направить (использовать, вложить) полученный коммерческий эффект. Это может быть получение средств для продолжения своих научных исследований и разработок, одноразовое получение финансовых ресурсов для каких-либо целей или для накопления, обеспечение постоянного притока финансовых средств, а также их различные сочетания.

Проанализировав известные методы коммерциализации можно сделать вывод, что наиболее подходящими методом является организация совместного предприятия.



## 5.6. Инициация проекта

Группа процессов инициации состоит из процессов, которые выполняются для определения нового проекта или новой фазы существующего. В рамках процессов инициации определяются изначальные цели и содержание и фиксируются изначальные финансовые ресурсы. Определяются внутренние и внешние заинтересованные стороны проекта, которые будут взаимодействовать и влиять на общий результат научного проекта. Данная информация закрепляется в Уставе проекта.

Устав проекта документирует бизнес-потребности, текущее понимание потребностей заказчика проекта, а также новый продукт, услугу или результат, который планируется создать.

### 5.6.1 Цели и результат проекта.

В данном разделе приведена о заинтересованных сторонах проекта, иерархии целей проекта и критериях достижения целей.

Под заинтересованными сторонами проекта понимаются лица или организации, которые активно участвуют в проекте или интересы которых могут быть затронуты как положительно, так и отрицательно в ходе исполнения или в результате завершения проекта. Информацию по заинтересованным сторонам проекта представить в табл. 18.

Таблица 18 – Заинтересованные стороны проекта

<b>Заинтересованные стороны проекта</b>	<b>Ожидания заинтересованных сторон</b>
Российские онкологические клиники и диспансеры, пациенты	Методика лучевой терапии, с упрощённым и сокращённым этапом планирования. Снижение рисков возникновения лучевых реакций.

Медицинские физики	Упрощённая и более быстрая работа с методикой лучевой терапии с симультанным бустом. Отсутствие необходимости сшивок плана. Снижение вероятности ошибок при планировании.
Врачи-онкологи	Реализация лучевого лечения с меньшей дозовой нагрузкой на критические органы и структуры.

В таблице 19 представлена информация о иерархии целей проекта и критериях достижения целей.

Таблица 19 – Цели и результат проекта

<b>Цели проекта:</b>	На основе качественных и количественных характеристик произвести оценку методик доставки дозы в лучевой терапии с модуляцией интенсивности для лечения опухолей головы и шеи
<b>Ожидаемые результаты проекта:</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Увеличение локального контроля над опухолью и статистики выживаемости.</li> <li>2. Снижение лучевой нагрузки на критические органы.</li> <li>3. Снижение времени облучения за сеанс и весь курс ЛТ.</li> </ol>
<b>Критерии приёмки результата проекта:</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Снижение лучевой нагрузки на критические органы на десятые доли.</li> <li>2. Поддержание процентного покрытия на уровне <math>V95 &gt; 95\%</math>.</li> </ol>
<b>Требования к результату проекта:</b>	<p><b>Требование:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Проект должен быть завершён до 1 июня 2019 года.</li> </ol>

	2. Полученные результаты должны удовлетворять критериям приемки результата проекта.
	3. Результаты научного исследования должны быть представлены на одной из всероссийских/областных конференций и иметь публикацию в одном из научных журналов.
	4. В случае получения неудовлетворительных результатов необходимо провести дополнительные исследования с использованием иной подборки пациентов со схожей локализацией.

#### 5.6.2. Организационная структура проекта.

На данном этапе работы необходимо было решить следующие вопросы: кто будет входить в рабочую группу данного проекта, определить роль каждого участника в данном проекте, а также прописать функции, выполняемые каждым из участников и их трудозатраты в проекте. Эта информация представлена в табличной форме (табл. 20).

Таблица 20 – Рабочая группа проекта

<b>№ п/п</b>	<b>ФИО, основное место работы, должность</b>	<b>Роль в проекте</b>	<b>Функции</b>	<b>Трудо- затраты, час.</b>
1.	Сухих Евгения Сергеевна. Доцент ОЯТЦ, к.ф.-м.н. Начальник отдела	Руководитель проекта	Отвечает за реализацию проекта в пределах заданных ограничений по ресурсам,	50

	медицинской физики ОГАУЗ «ТООД»		координирует деятельность участников проекта.	
3.	Кулиева Анжелика Тофиковна, магистр НИ ТПУ	Исполнитель проекта	Написание обзора литературных источников и технической литературы. Изучение зарубежных данных по применению данной методики. Создание планов ЛТ для каждого пациента. Построение гистограмм доза- объём. Оценочное сравнение статистических данных, гомогенности дозного покрытия, нагрузки на критические органы. Пересчёт физической дозы	577

			каждой структуры в каждом плане в BED и EQD2. Составление отчёта по научно-исследовательской работе (написание магистерской диссертации).	
ИТОГО:				627

### 5.6.3. Ограничения и допущения проекта.

Ограничения проекта – это все факторы, которые могут послужить ограничением степени свободы участников команды проекта, а так же «границы проекта» - параметры проекта или его продукта, которые не будут реализованных в рамках данного проекта.

Таблица 21 –Ограничения проекта

<b>Фактор</b>	<b>Ограничения/ допущения</b>
1. Бюджет проекта	596 323 руб.
1.1. Источник финансирования	Государственное финансирование
2. Сроки проекта:	01.02.2019 – 01.06.2019 гг.
2.1. Дата утверждения плана управления проектом	22.02.2019 г.
2.2. Дата завершения проекта	01.06.2019 г.
3. Прочие ограничения и допущения	Предел допустимой эффективной дозы для персонала группы Б составляет не более 12,5 мЗв в год



## 5.7 Планирование ВКР

Выпускная квалификационная работа (ВКР) – это работа научного характера, связанная с научным поиском, проведением исследований с целью получения научных обобщений, изыскания принципов и путей создания (модернизации) продукции, она включают в себя:

1. фундаментальные исследования, выполняемые с целью расширения научных знаний, явлений и закономерностей их развития безотносительно к их конкретному практическому применению;
2. поисковые исследования, выполняемые с целью нахождения путей использования выявленных явлений и закономерностей в конкретной области науки и техники для создания принципиально новых изделий, материалов и технологий;
3. прикладные исследования, направленные на решение научных проблем, совершенствование методов с целью получения конкретных результатов, используемых в опытно-конструкторских разработках при создании научно-технической.

### 5.7.1 Структура работ в рамках ВКР

Планирование комплекса предполагаемых работ осуществляется в следующем порядке:

- определение структуры работ в рамках научного исследования;
- определение участников каждой работы;
- установление продолжительности работ;
- построение графика проведения научных исследований.

Для выполнения научных исследований формируется рабочая группа, в состав которой могут входить научные сотрудники и преподаватели, инженеры, техники и лаборанты, численность групп может варьироваться. По каждому виду запланированных работ устанавливается соответствующая

должность исполнителей. В данном разделе необходимо составить перечень этапов и работ в рамках проведения научного исследования, провести распределение исполнителей по видам работ. Примерный порядок составления этапов и работ, распределение исполнителей по данным видам работ приведён в таблица 22.

Таблица 22. Перечень этапов, работ и распределение исполнителей.

<b>Основные этапы</b>	<b>№ работ</b>	<b>Содержание работ</b>	<b>Должность исполнителя</b>
Разработка технического задания	1	Выбор направления исследования.	Руководитель
Выбор направления исследования	2	Составление и утверждение технического задания.	Руководитель Магистрант
	3	Календарное планирование.	Руководитель Магистрант
Теоретические и экспериментальные исследования	4	Обзор литературных источников и технической литературы.	Магистрант
	5	Изучение применения методики симулянтного буста в других странах	Магистрант
	6	Создание планов лучевой терапии	Магистрант
Обобщение и оценка результатов	7	Обработка полученных данных по планам для каждого пациента	Магистрант



	8	Пересчёт физических доз в эквивалентные, проверка приемлемости плана по толерантности на критические органы	Магистрант
Оформление отчёта по ВКР	9	Составление пояснительной записки.	Магистрант
	10	Подготовка к защите.	Руководитель Магистрант

### 5.7.2 Определение трудоёмкости выполнения ВКР

Трудовые затраты в большинстве случаев образуют основную часть стоимости разработки, поэтому важным моментом является определение трудоёмкости работ каждого из участников научного исследования. Трудоёмкость выполнения научного исследования оценивается экспертным путём в человеко-днях и носит вероятностный характер, т.к. зависит от множества трудно учитываемых факторов. Для определения ожидаемого (среднего) значения трудоёмкости  $t_{ожi}$  используется следующая формула:

$$t_{ожi} = \frac{3t_{мин i} + 2t_{маxi}}{5}, \quad (3)$$

где  $t_{ожi}$  – ожидаемая трудоёмкость выполнения  $i$ -ой работы чел.-дн.;

$t_{мини}$  – минимально возможная трудоёмкость выполнения заданной  $i$ -ой работы (оптимистическая оценка: в предположении наиболее благоприятного стечения обстоятельств), чел.-дн.;

$t_{маxi}$  – максимально возможная трудоёмкость выполнения заданной  $i$ -ой работы (пессимистическая оценка: в предположении наиболее неблагоприятного стечения обстоятельств), чел.-дн.

Исходя из ожидаемой трудоёмкости работ, определяется продолжительность каждой работы в рабочих днях  $T_p$ , учитывающая параллельность выполнения работ несколькими исполнителями.

$$T_{pi} = \frac{t_{ожi}}{Ч_i}, \quad (4)$$

где  $T_{pi}$  – продолжительность одной работы, раб.дн.;

$t_{ожi}$  – ожидаемая трудоёмкость выполнения одной работы, чел.-дн.;

$Ч_i$  – численность исполнителей, выполняющих одновременно одну и ту же работу на данном этапе, чел. [26].

В ходе данной работы количество человек, выполняющих каждую из работ на каждом из этапов, равняется одному.

### 5.7.3 Разработка графика проведения ВКР

В ходе данной работы был построен ленточный график проведения ВКР в форме диаграмм Ганта. Диаграмма Ганта – горизонтальный ленточный график, на котором работы по теме представляются протяжёнными во времени отрезками, характеризующимися датами начала и окончания выполнения данных работ.

Для удобства построения календарного план-графика, длительность этапов в рабочих днях переводится в календарные дни и рассчитывается по следующей формуле:

$$T_{ki} = T_{pi} \cdot k, \quad (5)$$

где  $T_{ki}$  – продолжительность выполнения одной работы, (кален.дн.);

$T_{pi}$  – продолжительность одной работы, (раб.дн.);

$k$  – коэффициент календарности, предназначен для перевода рабочего времени в календарное.

Расчёт коэффициента календарности производится по следующей формуле:

$$k = \frac{T_{\text{кг}}}{T_{\text{кг}} - T_{\text{вд}} - T_{\text{пд}}}, \quad (6)$$

где,  $T_{\text{кг}}$  – количество календарных дней в году ( $T_{\text{кг}} = 365$  дн.);

$T_{\text{вд}}$  – количество выходных дней в году ( $T_{\text{вд}} = 52$  дн.);

$T_{\text{пд}}$  – количество праздничных дней в году, ( $T_{\text{пд}} = 14$  дн.).

Рассчитанные значения в календарных днях по каждой работе округлены до целого числа.

$$k = \frac{365}{365 - 52 - 14} = 1,22$$

Все рассчитанные значения сведены в таблицу 23.

Таблица 23– Временные показатели проведения ВКР

№ работ	Трудоёмкость работ			Исполнители	Длительность работ $T_{\text{рi}}$ , дн.	Длительность работ $T_{\text{кi}}$ , дн.
	$t_{\text{min}}$ , чел-дни	$t_{\text{max}}$ , чел-дни	$t_{\text{ожci}}$ , чел-дни			
1	3	5	3,8	Руководитель	3,8	5
2	2	4	2,8	Руководитель Магистрант	1,4	2
3	2	4	2,8	Руководитель Магистрант	1,4	2
4	20	26	22,3	Магистрант	22,3	28
5	4	11	6,6	Магистрант	6,6	8

6	12	25	17,2	Магистран т	17,2	21
7	9	11	9,8	Магистран т	9,8	12
8	10	15	12	Магистран т	12	15
9	13	21	16,2	Магистран т	16,2	23
10	9	14	11	Руководите ль Магистран т	5,5	7
<b>Итого:</b>	<b>84</b>	<b>136</b>	<b>104,5</b>	<b>-</b>	<b>8,3/96,2</b>	<b>16/118</b>

На основе таблицы 23 строится календарный план-график. График строится для максимального по длительности исполнения работ в рамках ВКР на основе рисунка 1 с разбивкой по месяцам и декадам (10 дней) за период времени дипломирования. При этом работы на графике выделены различными цветами в зависимости от исполнителей, ответственных за ту или иную работу.

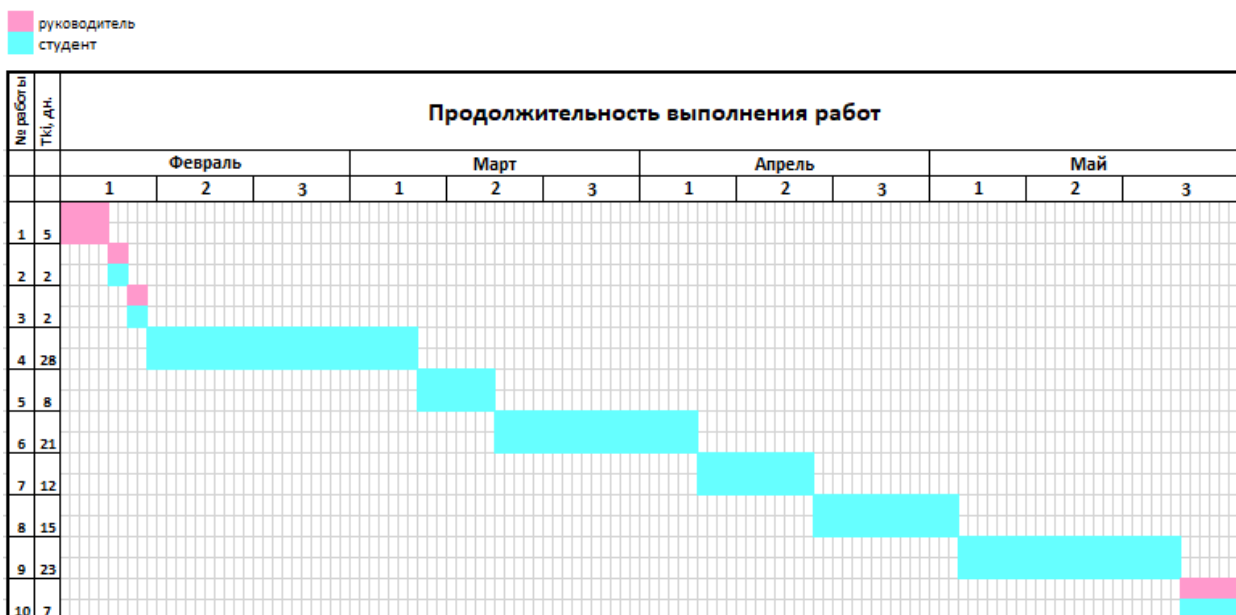


Рисунок 13 – Диаграмма Ганта

#### 5.7.4 Расчёт затрат на специальное оборудование для научных(экспериментальных) работ

В данную статью включают все затраты, связанные с приобретением специального оборудования (приборов, контрольно-измерительной аппаратуры, стендов, устройств и механизмов), необходимого для проведения работ по данной теме.

Для данной работы оборудование специально не покупалось, следовательно необходимо провести расчёт амортизации использованного оборудования. Ежегодную сумму амортизационных отчислений рассчитывают следующим образом:

$$A = \frac{C_{\text{перв}} * H_a}{100}, \quad (7)$$

где  $A$  – ежегодная сумма амортизационных отчислений;

$C_{\text{перв}}$  – первоначальная стоимость объекта;

$H_a = \frac{100}{T_{\text{сл}}}$  – норма амортизационных отчислений, где  $T_{\text{сл}}$  – срок службы.

Все расчёты по приобретению оборудования, имеющегося в организации, но используемого для исполнения данных экспериментов, сводятся в таблицу 24.

Таблица 24. Расчёт бюджета затрат на приобретение спецоборудования для научных работ

№	Наименование оборудования	Кол-во единиц оборудования	Общая стоимость оборудования, тыс.руб.	Срок службы, лет	Сумма амортизации, за время проекта, тыс. руб.
1.	Линейный ускоритель Elekta Synergy с предустановленным ПО Monaso	1	8500	10	224
<b>Итого:</b>			<b>8500</b>	<b>-</b>	<b>224</b>

#### 5.7.5. Основная заработная плата исполнителей

Статья включает основную заработную плату работников, непосредственно занятых выполнением НТИ, (включая премии, доплаты) и дополнительную заработную плату:

$$Z_{\text{зп}} = Z_{\text{осн}} + Z_{\text{доп}}, \quad (8)$$

где  $Z_{\text{осн}}$  – основная заработная плата;

$Z_{\text{доп}}$  – дополнительная заработная плата (12-20 % от  $Z_{\text{осн}}$ ).

Основная заработная плата ( $Z_{\text{осн}}$ ) руководителя (лаборанта, инженера) от предприятия(при наличии руководителя от предприятия) рассчитывается по следующей формуле:

$$Z_{\text{осн}} = Z_{\text{дн}} * T_p, \quad (9)$$

где  $Z_{\text{осн}}$  – основная заработная плата одного работника;

$T_p$  – продолжительность работ, выполняемых научно-техническим работником, раб. дн.;

$Z_{\text{дн}}$  – среднедневная заработная плата работника, руб.

Среднедневная заработная плата рассчитывается по формуле:

$$Z_{\text{дн}} = \frac{Z_m * M}{F_d}, \quad (10)$$

где  $Z_m$  – месячный должностной оклад работника, руб.;

$M$  – количество месяцев работы без отпуска в течение года:

- при отпуске в 24 раб.дня  $M = 11,2$  месяца, 5-дневная неделя;
- при отпуске в 48 раб.дней  $M = 10,4$  месяца, 6-дневная неделя;

$F_d$  – действительный годовой фонд рабочего времени научно-технического персонала, раб.дн.

Баланс рабочего времени представлен в таблице 25.

Таблица 25 – Баланс рабочего времени

Показатели рабочего времени	Руководитель	Студент
Календарное число дней	365	365
Количество нерабочих дней		
-выходные дни	52	52
-праздничные дни	14	14
Потери рабочего времени		
-отпуск	48	48
-невыходы по болезни	—	—
<b>Действительный годовой фонд рабочего времени</b>	<b>251</b>	<b>251</b>

Месячный должностной оклад работника:

$$Z_m = Z_{\text{тс}} * (1 + k_{\text{пр}} + k_d) * k_p, \quad (11)$$

где  $Z_{\text{тс}}$  – заработная плата по тарифной ставке, руб. (оклад доцента, кандидата наук, составляет 33663 руб);

$k_{пр}$  – премиальный коэффициент, равный 0,3 (т.е. 30% от  $Z_{тс}$ );

$k_{д}$  – коэффициент доплат и надбавок составляет примерно 0,2 – 0,5;

$k_{р}$  – районный коэффициент, равный 1,3 (для Томска).

Расчёт основной заработной платы сводится в таблица 26.

Таблица 26. Расчёт основной заработной платы

Исполнители	Оклад, руб	$k_{пр}$	$k_{д}$	$k_{р}$	З <sub>м</sub> ,руб	З <sub>дн</sub> , руб.	Т <sub>р</sub> ,раб.дн.	З <sub>осн</sub> , руб.
Руководитель	33663	-	-	1,3	65 642	2 929	8	23 432
Магистр	12664				24 695	1 102	96	105 792
Итого:								129 224

#### 5.7.6 Дополнительная заработная плата

Затраты по дополнительной заработной плате исполнителей темы учитывают величину предусмотренных Трудовым кодексом РФ доплат за отклонение от нормальных условий труда, а также выплат, связанных с обеспечением гарантий и компенсаций (при исполнении государственных и общественных обязанностей, при совмещении работы с обучением, при предоставлении ежегодного оплачиваемого отпуска и т.д.).

$$Z_{доп} = k_{доп} * Z_{осн} , \quad (12)$$

где  $Z_{доп}$  – дополнительная заработная плата, руб.;

$k_{доп}$  – коэффициент дополнительной зарплаты ( $k_{доп} = 0,1$ );

$Z_{осн}$  – основная заработная плата, руб.

В таблице 27 приведен расчёт основной и дополнительной заработной платы.

Таблица 27. Заработная плата исполнителей НИР

Заработная плата	Руководитель	Магистр
Основная зарплата, руб/мес.	23 432	105 792
Дополнительная зарплата, руб	2 343	10 580



<b>Итог:</b>	<b>25 775 руб</b>	<b>116 372 руб</b>
--------------	-------------------	--------------------

### 5.7.7 Отчисления во внебюджетные фонды

В данной статье расходов отражаются обязательные отчисления по установленным законодательством Российской Федерации нормам органам государственного социального страхования (ФСС), пенсионного фонда (ПФ) и медицинского страхования (ФФОМС) от затрат на оплату труда работников.

Величина отчислений во внебюджетные фонды определяется исходя из следующей формулы:

$$З_{внеб} = k_{внеб} * (З_{осн} + З_{доп}), \quad (13)$$

где  $k_{внеб}$  – коэффициент отчислений на уплату во внебюджетные фонды (пенсионный фонд, фонд обязательного медицинского страхования и пр.).

На 2014 г. в соответствии с Федеральным законом от 24.07.2009 №212-ФЗ установлен размер страховых взносов равный 30%. На основании пункта 1 ст.58 закона №212-ФЗ для учреждений, осуществляющих образовательную и научную деятельность в 2014 году водится пониженная ставка – 27,1%.

Отчисления во внебюджетные фонды рекомендуется представлять в табличной форме (таблица 28).

Таблица 28. Отчисления во внебюджетные фонды

Исполнитель	Основная заработная плата, руб.	Дополнительная заработная плата, руб.
Руководитель	23 432	2 343
Студент	105 792	10 580
Коэффициент отчислений во внебюджетные фонды	0,271	
Итог: 38 521		

### 5.7.8 Накладные расходы

Затраты на электроэнергию рассчитываются по формуле:

$$C = C_{\text{эл}} * F_{\text{об}} * P, \quad (14)$$

где  $C_{\text{эл}}$  – тариф на промышленную электроэнергию (5,8 руб. за 1 кВт·ч);

$P$  – мощность оборудования, кВт;

$F_{\text{об}}$  – время использования оборудования, ч.

Рассчитанные затраты на электроэнергию приведены в таблице 29.

Таблица 29. Затраты на электроэнергию

Наименование	Время работы, ч	Мощность потребления электроэнергии, кВт	Цена за 1 кВт, руб.	Затраты на электроэнергию (З), руб.
1. ПЭВМ	544	0,5	5,8	1 578
<b>Итого:</b>				<b>1 578</b>

### 5.7.9 Формирование бюджета затрат научно-исследовательского проекта

Рассчитанная величина затрат научно-исследовательской работы (темы) является основой для формирования бюджета затрат проекта, который при формировании договора с заказчиком защищается научной организацией в качестве нижнего предела затрат на разработку научно-технической продукции. Определение бюджета затрат на научно-исследовательский проект по каждому варианту исполнения приведён в таблице 30.

Таблица 30. Расчёт бюджета затрат НТИ

Наименование статьи	Сумма, руб.
---------------------	-------------

. Материальные затраты	0
. Затраты на спецоборудование	224 000
. Затраты по основной заработной плате исполнителей темы	129 224
. Затраты по дополнительной заработной плате исполнителей темы	12 922
. Отчисления во внебюджетные фонды	38 521
. Накладные расходы	1 578
<b>Бюджет затрат НИОКР</b>	<b>406 245</b>

## 5.8. Реестр рисков проекта

Идентифицированные риски проекта включают в себя возможные неопределённые события, которые могут возникнуть в проекте и вызвать последствия, которые повлекут за собой нежелательные эффекты. Информация по данному разделу представлена в таблице 31.

Таблица 31. Реестр рисков

№	Риск	Потенциальное воздействие	Вероятность наступления (1-5)	Влияние риска (1-5)	Уровень риска	Способы смягчения риска	Условия наступления
1.	Некорректное функционирование ПО Мопасо ввиду его обновления, установки дополнительных надстроек и т.п.	Невозможность создания планов облучения.	1	5	Низ.	Верификация системы планирования. Относительная и абсолютная клиническая дозиметрия.	Внешний фактор, независимый от работы студента.
2.	Несоответствие полученных данных ожидаемым результатам	Невыполнение поставленных целей проекта	3	4	Средн.	Более качественный анализ литературных источников	Ошибка в прогнозировании ожидаемых результатов
3.	Отсутствие коммерческого интереса к методике	Потеря возможности внедрения	2	2	Средн.	Представление работы на конференциях. Внедрение	Отсутствие плана коммерческой

		методики на потребите льский рынок				методики в ТООД.	реализации методики
--	--	--	--	--	--	---------------------	------------------------

## 5.9 Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования

Определение эффективности происходит на основе расчёта интегрального показателя эффективности научного исследования. Его нахождение связано с определением двух средневзвешенных величин: финансовой эффективности и ресурсоэффективности.

Интегральный финансовый показатель разработки определяется как:

$$I_{\text{фин}}^{\text{исп}i} = \frac{\Phi_{pi}}{\Phi_{\text{max}}}, \quad (15)$$

где  $I_{\text{фин}}^{\text{исп}i}$  – интегральный финансовый показатель разработки;

$\Phi_{pi}$  – стоимость  $i$ -го варианта исполнения;

$\Phi_{\text{max}}$  – максимальная стоимость исполнения научно-исследовательского проекта (в т.ч. аналоги).

Тогда, рассчитывая значение интегрального финансового показателя учтём, что Исп.1 – ЛТ с симультанным бустом, Исп. 2 – ЛТ с последовательным бустом. Так как обе сравниваемые методики производились на одинаковом оборудовании, то и интегральный показатель у них равный.

$$I_{\text{фин}}^{\text{Исп1}} = 1$$

$$I_{\text{фин}}^{\text{Исп2}} = 1$$

Интегральный показатель ресурсоэффективности вариантов исполнения объекта исследования можно определить следующим образом:

$$I_{pi} = \sum_{i=1}^n a_i * b_i, \quad (16)$$

где  $I_{pi}$  – интегральный показатель ресурсоэффективности для  $i$ -го варианта исполнения разработки;

$a_i$  – весовой коэффициент  $i$ -го варианта исполнения разработки;

$b_i$  – бальная оценка  $i$ -го варианта исполнения разработки, устанавливается экспертным путём по выбранной шкале оценивания;

$n$  – число параметров сравнения.

Расчёт интегрального показателя ресурсоэффективности представлен в форме таблицы (таблица 32), где Исп.1 –ЛТ с симультанным бустом, Исп.2 –ЛТ с последовательным бустом.

Таблица 32– Оценка характеристик исполнения проекта

<b>Объект исследования</b> <b>Критерии</b>	<b>Весовой коэффициент параметра</b>	<b>Оценка Исп. 1</b>	<b>Оценка Исп.2</b>
1. Время ЛТ	0,20	5	4
2. Удобство планирования	0,25	5	3
3. Удобство верификации	0,15	5	3
4. Стоимость содержания пациента в больнице	0,25	5	4
5. Безопасность	0,15	4	4
<b>Итог:</b>	<b>1</b>	<b>-</b>	<b>-</b>

$$I_{p-Исп.1} = 5 * 0,2 + 5 * 0,25 + 5 * 0,15 + 5 * 0,25 + 4 * 0,15 = 4,85$$

$$I_{p-Исп.2} = 4 * 0,2 + 3 * 0,25 + 3 * 0,15 + 4 * 0,25 + 4 * 0,15 = 3,6$$

Интегральный показатель эффективности вариантов исполнения разработки ( $I_{испi}$ ) определяется на основании интегрального показателя ресурсоэффективности и интегрального финансового показателя по формуле:

$$I_{испi} = \frac{I_{p-испi}}{I_{финр}}, \quad (17)$$

Сравнение интегрального показателя эффективности вариантов исполнения разработки позволит определить сравнительную эффективность проекта (таблица 33) и выбрать наиболее целесообразный вариант из предложенных. Сравнительная эффективность проекта ( $\mathcal{E}_{ср}$ ):

$$\mathcal{E}_{ср} = \frac{I_{исп1}}{I_{исп2}}, \quad (18)$$

Таблица 33. Сравнительная эффективность разработки

№	Показатели	Исп. 1	Исп. 2
1.	Интегральный финансовый показатель разработки	1	1
2.	Интегральный показатель ресурсоэффективности разработки	4,85	3,6
3.	Интегральный показатель эффективности	4,85	3,6
4.	Сравнительная эффективность вариантов исполнения	1,35	0,74

Как видно из расчётов, применение методики симультанного буста в лучевой терапии с модуляцией интенсивности является наиболее оптимальным и целесообразным решением.



### **Список публикаций студента**

1. Е.С.Сухих, А.Т.Кулиева и др./ Оценка вероятности локального контроля рака корня языка в зависимости от режима фракционирования./ Материалы II Всероссийского научно-образовательного конгресса. – Томск, 2019. – с.61
2. Е.С.Сухих, А.Т.Кулиева и др./Лучевая терапия с модуляцией интенсивности излучения. Применение при лечении опухолей головы и шеи./в печати.
3. Е.С.Сухих, А.Т.Кулиева/ Сравнение методик последовательного и симультанного буста при лечении опухолей головы и шеи/ XVI Международная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Перспективы развития фундаментальных наук», Россия, Томск, 23-26 апреля 2019.

### **Список использованных источников и литературы**

1. Меллер, Т. Б. Атлас секционной анатомии человека на примере КТ- и МРТ-срезов. В 3 томах. Том 1. Голова и шея / Т.Б. Меллер, Э. Райф. - Москва: Огни, 2013. - 672 с.
2. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России <http://mrrc.nmicr.ru/index.php/ru/clinic/radiation-therapy/teletherapy>
3. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2013 г./ Под ред. Давыдов М.И., Аксель Е.М. М.: 2015/
4. Онкологические заболевания головы и шеи // ЦНП ФМУ URL: <http://medportal.ru/enc/oncology/types/rak-golovy-i-shei/> (дата обращения: 09.05.2018).
5. Клинические рекомендации по конформной лучевой терапии // Общероссийский союз общественных объединений Ассоциация онкологов России// Белова В.П., Глеков И.В., Григоренко В.А., Сусулева Н.А., Яркина А.В. М.:2014

6. Лучевая диагностика и терапия заболеваний головы и шеи. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 888 с.
7. Климанов В.А., Крылова Т.А. ДОЗИМЕТРИЧЕСКОЕ ПЛАНИРОВАНИЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ. Часть 1. Дистанционная лучевая терапия пучками тормозного и гамма-излучения: учебное пособие. М.: МИФИ, 2007. с. 216.
8. Лучевая диагностика и терапия. В 2 томах. Том 1. Общая лучевая диагностика / С.К. Терновой и др. - М.: Медицина, Шико, 2013. - 232 с.
9. Злокачественные опухоли органов слизистой оболочки полости рта и языка. Учеб.-метод. пособие./ О.П.Чудаков, Л.Е.Мойсейчик, Т.Б.Людчик, Л.Г. Быкадорова.- Мн.: БГМУ, 2007.- 39 с.
10. "Radiotherapy. Ch.7 Radiation Therapy with a Simultaneous Integrated Boost"/Cem O., Katsochi D./, Greece: 2017.
11. Kuijper L E, Heemsbergen W, Mourik V A, Rasch C. Sequential Delivered Boost Plans are Superior to Simultaneously Delivered Plans in Head and Neck Cancer when the Boost Volume is Located Further Away from the Parotid Glands. Radiat Oncol 2011; 98: 51-56.
12. Lee AW, Sze WM, Yau TK, Yeung RM, Chappell R, Fowler JF. Retrospective analysis on treating nasopharyngeal carcinoma with accelerated fractionation (6 fractions per week) in comparison with conventional fractionation (5 fractions per week): report on 3-year tumor control and normal tissue toxicity. Radiother Oncol 2001;58:121–30.
13. Deore SM, Supe SJ, Sharma V, Dinshaw KA. Importance of dose per fraction and estimation of an alpha/beta value for the late complications of the vocal cord. Strahlenther Onkol 1991;167:608–11.
14. Thames HD, Bentzen SM, Turesson I, Overgaard M, Van den Bogaert W. Fractionation parameters for human tissues and tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989;56:701–10.
15. Kam M, Teo PM, Chau RM, et al. Treatment of nasopharyngeal carcinoma with intensity modulated radiotherapy: the HonkKong experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;60:1440–50.

16. Wei-Hua et al. Comparison of conformal and intensity-modulated techniques for simultaneous integrated boost radiotherapy of upper esophageal carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004; 10(8): 1098-1102.
17. Shang W C, Shih N Y, Ji A L, An C S, Fang J L. Comparative Dosimetric Study of Two Strategies of Intensity-modulated Radiotherapy in Nasopharyngeal Cancer: *Medical Dosimetry* 2005; 30(4): 219-27.
18. Dogan N et al. Assessment of Difference IMRT Boost Delivery Methods Target Coverage and Normal-Tissue Sparing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 57: 1480-1492.
19. Merlotti A, Alterio D, Vigna-Taglianti R, et al. Technical guidelines for head and neck cancer IMRT on behalf of the Italian association of radiation oncology - head and neck working group. *Radiat Oncol.* 2014;9:264. Published 2014 Dec 29. doi:10.1186/s13014-014-0264-9
20. ГОСТ 12.0.002-80. Система стандартов безопасности труда. Термины и определения.
21. ГОСТ 12.0.003-74. ССБТ Опасные и вредные факторы. Классификация. – М.: ИПК: Изд-во стандартов, 1997 г.
22. Строительные нормы и правила СНиП 23-05-95 "Естественное и искусственное освещение" (утв. постановлением Минстроя РФ от 2 августа 1995 г. N 18-78)
23. ГОСТ 12.1.030-81, Система стандартов безопасности труда. Электробезопасность. Защитное заземление, зануление.
24. НПБ 105-95. Определение категорий помещений и зданий по взрывопожарной и пожарной опасности. 31 окт. 1995 г.
25. ГОСТ 12.4.009-83, Система стандартов безопасности труда. Пожарная техника для защиты объектов. Основные виды. Размещение и обслуживание.
26. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение: учебно-методическое пособие / И.Г. Видяев, Г.Н. Серикова, Н.А. Гаврикова, Н.В. Шаповалова, Л.Р. Тухватулина З.В. Криницына; Томский

политехнический университет. – Томск: Изд-во Томского  
политехнического университета, 2014. – 36 с.

## **Приложение А (справочное)**

### **RADIATION THERAPY WITH SIMULTANEOUS INTEGRATED BOOST AND ITS APPLICATION IN THE TREATMENT OF HEAD AND NECK TUMORS**

Студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
0AM7M	Кулиева Анжелика Тофиковна		

Консультант школы отделения (НОЦ) \_\_\_\_\_ (аббревиатура школы, отделения (НОЦ)) \_\_\_\_\_ :

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент отделения ЯТЦ	Сухих Евгения Сергеевна	К.ф.-м.н.		

Консультант – лингвист отделения (НОЦ) школы ИЯ \_\_\_\_\_ :

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Преподаватель	Шайкина Ольга Игоревна			

Oncological diseases occupy an enormous part of the total number of diseases of the population. The developing methods of treatment reduce the number of deaths and improve the duration and quality of life. RT (radiation therapy) now has achieved a high accuracy in delivering ionizing radiation to the tumor volume. Now it's obvious, that tumor cells can be damaged by interacting with radiation, but normal tissues interacts with ionization the same way. To reduce the radiation influence on critical organs, various wedges and boluses - shielding and protection objects were invented . But this way of saving normal tissues could not ensure the complete protection, and besides, it turned out to be disadvantageous from an economic point of view - these systems were made individually for each patient, and then disposed of. Intensity modulated radiation therapy ( IMRT ) and techniques similar to this have reduced the radiation influence on healthy organs by changing and carefully calculating the doses applied to different areas of the tumor.

### *1. Head and Neck cancer: causes, statistics and location.*

In the general statistics of oncological diseases, head and neck tumors account for about four percent of the total. These diseases include topological and physiological disorders of the head and neck structures. In other words, H&N (Head & Neck) cancer generally locate in following structures:

- Oral cavity: includes the lips, the front two-thirds of the tongue, gums, mucous of cheeks, the space under the tongue, the hard palate (bony upper part of the mouth), and a small area of gums behind the teeth of wisdom.
- Pharynx: The pharynx (throat) is a hollow tube about 5 inches long that starts behind the nose and leads to the esophagus. It consists of three parts: the nasopharynx (upper part of the pharynx); oropharynx (middle part of the pharynx); hypopharynx (lower part of the pharynx).
- Larynx: the larynx is a short tube formed by cartilage just below the pharynx in the neck.
- Paranasal sinuses and nasal cavity
- Salivary glands

One of the main etiological causes of H&N cancer is the morphological violation of flat epithelium cells lining the mucous of organs. Using alcohol and tobacco (even smokeless tobacco, sometimes called “chewing tobacco”) are the two most important risk factors for H&N cancer, especially oral, oropharyngeal, hypopharynx and larynx cancer. At least 75% of head and neck cancers are caused by tobacco and alcohol usage. With having this two bad habits at the same time, the risk of disease increases by about 25% compared with the having only one of them. More specific factors, such as the presence of human papillomavirus (HPV) in the body, can increase the risk of developing throat, tonsil and tongue cancer. Other risk factors for H&N cancer are listed below:

- Eating and chewing betel leaves (plant of the genus Pepper).
- Poor oral hygiene.
- Use mouthwash with a high percentage of alcohol.
- Exposure to harmful substances (wood dust, asbestos, nickel dust, etc.)

- Radiation.
- Epstein-Bar's infection

Despite the specifics of the diseases, the initial diagnosis are carried out by dentists, otolaryngologists, dermatologists, as well as by more narrow specialists working with these areas. One of the problems of diagnosis and treatment of these diseases was the inability to form a common methodology for doctors of various profiles. The success of the treatment of these diseases depends primarily on the alertness of the doctors of the first contact.

According to statistics provided by ROCC named after Blokhin the total number of identified diseases of the H&N organs in 2013 was 2 711 for patients with lip cancer, 2 804 in cases of diseases of the root of the tongue, 1 186 - of the salivary glands and 3 980 other parts of the oral cavity. It should be clarified that the incidence among men is several times higher than among women. Relative to 2008 , the absolute number of cases decreased by 23.4%.

Treatment methods for malignant tumors of the head and neck divided into three categories:

1. Chemotherapy
2. Surgical intervention
3. Radiation therapy

Depending on the severity of the disease, its location and the presence of metastases, these methods can be combined for using in various ways. The following are generalized recommendations for the use of chemotherapeutic drugs and medicines for the treatment of cancers of the oral cavity, pharynx, and larynx.

For early stages, it is preferred to surgical resection of the tumor. If it is impossible then, treatment is performed by means of radiation therapy with a total dose of 66-74 Gy, with a single dose of 2 Gy, 5 days a week. For later stages, the possibility of surgical resection is reduced, and therefore treatment is presented by combination of chemotherapy and RT, which is held with the same fractionation parameters as for the treatment of early stages.

Further, as an example, recommendations are given for the treatment of malignant tumors of the oral mucosa with T3-T4 lesion sizes. In this case, it is necessary to produce a comprehensive treatment, including chemoradiation and surgical steps. At the first stage, chemotherapy is performed using fluorouracil and cisplatin with a course of 3-5 days and breaks for 21 days. Then radiation therapy is performed on the clinical target volume and regional metastasis zones with total dose  $= 44 \Gamma p$ , this dose generally provides the required level of ablasticity (suppression of tumor plasticity), but does not exceed the tolerance of healthy tissues near. After the first stage of course the surgical resection is performed, if it's possible. The interval between the stages is 3-5 weeks, depending on the severity of radiation reactions.

Tumors that occur in the head and neck are usually spread in four main directions:

- an increase in the area of the primary tumor with a gradual seizure of the adjacent areas;
- distribution through lymphatic channels with the capture of near located lymph nodes;
- perineural spread, that is, the spread of the tumor along the nerves to other areas of the head and neck, some distance from the center of origin of the cancer;
- through human blood vessels, to other, remote parts of the body.

The likelihood of the spread of malignant neoplasms to other human organs increases significantly if lymph nodes in the lower part of the neck are affected by cancer. This is due to the fact that most human lymph nodes are located along the large blood vessels.

Irradiation of malignant neoplasms of the head and neck area requires careful planning, selection of the fractionation mode and rigid immobilization of the patient, due to the presence of radiosensitive tissues near.



## 2. Radiation therapy in treatment of H&N cancer

Radiation therapy is a method of treatment of malignant tumors with ionizing radiation. The main goal of RT is the most accurate delivering a high dose of radiation to the target volume and the improvement and prolongation of the patient's life. Figure 1. shows the separation of the target volume.

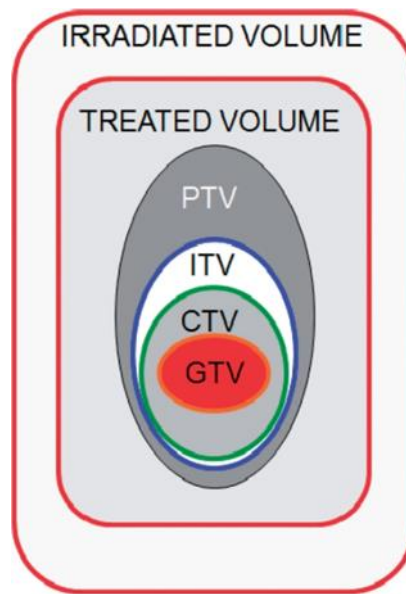


Fig. 1. Target's volume

- Gross Tumor Volume (GTV) - Tumor part, that visible on CT, MRT, PET, at clinical examination, diagnostic examination procedures (pathological, morphological and histological data), etc.
- Clinical Tumor Volume (CTV) - Contains GTV and / or subclinical microscopic malignant disease that needs to be cured.
- Internal target volume (ITV): CTV + correction for the movement of internal organs.
- Planning tumor volume (PTV): ITV + corrections for the patient's daily displacements when laying.

At the present time, due to the proven effectiveness of the standart fractionated RT course - the summing up of the entire prescribed dose in one fraction is not carried out. The RT with division into fractions should achive the same therapeutic result as

the total dose, delivered in one time. Dividing the dose into fractions is associated with some processes that occur in cells:

- **Reoxygenation** - the change related to oxygen content in cells. Oxygen make tumor cells more sensitive to radiation, and that's why it's need to take a break for several hours between fractions in RT. This process is associated with cellular mechanisms of recovery from damage, namely: with the resumption of blood circulation, a decrease in the intensity of cellular respiration, etc.
- **Reparation** refers to the processes by which the function of macromolecules is restored, for example: the reunification of DNA breaks.
- **Redistribution** - return to the original phase of the cell cycle after irradiation. When a population of cells that are in different phases of the life cycle is exposed by radiation for a short time, it can be observed that all cells are synchronized into one phase. As is known, the radiosensitivity of cells in different phases is different, and therefore, irradiation of cells with life cycle synchrony allows us to obtain a greater therapeutic effect.
- **Repopulation** - The process of restoring cells within a few hours after irradiation.

RT are represented in the form of RT on proton beams, photon, electron and so on. Now there are many methods of treatment used in typical clinical situations, but in clinical practice, a certain place is occupied by cases of diseases when radiation should be carried out and planned strictly individually. Examples of such cases may include: total irradiation of the skin with electron beams, intraoperative radiation therapy, stereotactic radiosurgery, etc. To reduce the dose delivered to critical organs, RT has undergone some changes and is now conditionally divided into two types.

- ***Conventional radiation therapy.*** Within this type of therapy, for irradiation are commonly used standard rectangular fields of various sizes. To preserve critical organs, taking into account their individual location in the body of

an individual, the shape of the field is changed with the help of individually made blocks, wedges and boluses (what was describe earlier).

Conventional RT is based on determining the target volume in two dimensions (less often 3 D ), so there is no chance to plan dose distribution in volume, just for flat slice.

- Conformal radiation therapy (CRT) is a high-precision remote radiation therapy technique based on the determination of the three-dimensional tumor volume and the anatomy of critical organs. Conformal irradiation (3D conformal irradiation or 3D-CRT) is understand as such irradiation when the shape of the irradiated volume is as close as possible to the shape (configuration) of the tumor. Due to the combination of precision and selectivity, a smaller number of radiation injuries from surrounding healthy tissues develops with CRT due to a decrease in radiation exposure to them than at comparable doses, but non-conformal (conventional) 2D irradiation. By conformal radiation therapy include 3D-CRT, IMRT (intensity- modulated radiation therapy - radiotherapy modulated in intensity), IGRT (image guided radiation therapy - radiotherapy, guided by images), stereotactic radiation, including the Cyber Knife, proton irradiation.

3D-CRT is one of the very first methods of conformal radiation therapy. The field modeled by a thousand "leaves" called MLC, that can change their position, may take any form. in 3D-CRT there are several beams, that can be located in any position around the patient, but shape changing are going on just in time of changing beam position.

IMRT is also one of the types of conformal radiotherapy, however, the dose distribution in this method is given in a more complex way. MLC change field form, while gantry rotates around the patient.

For properly planned CRT, you must have the appropriate medical equipment, the correct image of the primary tumor and its surrounding structures.

Radiation therapy is the main treatment for nonoperable tumors. The main goal of this therapy is the local control of the tumor, the achievement of which ensures the improvement of the patient's well-being. With 2D radiation therapy,

healthy organs and tissues receive a dose commensurate with the dose in the target volume, which entails some consequences and radiation reactions. The use of the 3D technique makes it possible not to exceed the tolerance of critical organs, due to more accurate planning and high-precision dose delivery. For 3D-RT, the irradiated volumes are determined using three-dimensional imaging systems, such as CT, PET or MRI. The choice of a diagnostic system is based not only on the availability of its use, but primarily on the nature of the disease. These requirements for RT are currently satisfied by the IMRT and VMAT systems.

The IMRT method can be realized with two techniques: Sequential integrated boost (SEQ) and Simultaneous Integrated Boost (SIB). These techniques divide dose to several levels for different volume in one time.

Initially, the SIB technique was described by Butler in 1999. Then the dose delivered to the visible volume of the tumor was 2.4 Gy, and the dose in the therapeutic volume of 2 Gy. At the present time, with the development of possibilities for controlling the modes of e<sup>-</sup> beams, the possibility has arisen of changing the dose for any value.

Method of synchronous intensity modulation SIB IMRT will allow delivery of a different dose to different tumor volumes during a single RT session. Due to the fact that different volumes are irradiated in one session, and not several, as in SEQ, the total course time decreases, and the method itself can be attributed to accelerated fractionation without changing the therapeutic effect and with high conformality. Many studies have shown that in the treatment of head and neck tumors, it is advisable to apply the SIB IMRT technique instead of three-dimensional conformal RT. The percentage of radiation damage decreased significantly during the transition to a new method of treatment.

The method of synchronous modulation is the next step after the method of sequential intensity modulation, in which irradiation of various volumes was carried out in different sessions. This method does not correctly calculate the change in the rate of tumor growth after irradiation, and therefore the irradiated volumes may increase during the course. The method of synchronous modulation of intensity

bring different doses of 50-70 Gy, depending on the prescribed dose value; thus, with the standard fractionation mode, the total dose for the whole volume is 70 Gy (2 Gy 35 sessions), and with the SIB IMRT the selected volume receives a total dose of 70 Gy (2.2 Gy 31 sessions), and the surrounding invasive cells 56 Gy (1.8 Gy 31 sessions).

Changing the intensity distribution inside the beam allows irradiating tumors of complex shapes correctly, imparting minimal stress to tissues and organs outside the region of the lesion. For such therapy, a visualization system is needed, which not only has a high resolution image, but can also create a three-dimensional pattern of the required area. Not only radiologists should take part in determining the irradiated volume in the image, but also those specialists whose field of activity is associated with these areas. For head and neck tumors, such doctors are not only a surgeon, a radiologist and an oncologist, but also a dentist, because determining the clinical volume of a tumor is directly related to the unique cellular and tissue processes occurring in the head and neck. IMRT implies a multiple study of the tumor, and therefore verification of the position and size of the tumor occurs after each treatment session, it helps primarily to track the tumor's response to radiation and build a further treatment plan according to its “answer”.

It is known that the treatment of head and neck tumors depends primarily on a single and total dose, as well as on the time between fractions. Correct selection of the fractionation mode helps to achieve local tumor control, incorrect - resistance of the same tumor. In the method of synchronous modulation of intensity, a single fraction of 2.2 Gy to GTV and a dose of 1.8 Gy to CTV are assumed, thereby allowing not only reducing the radiation load on critical organs nearby, but also reducing the exposure time (6 weeks instead of 7 weeks with standard fractionation)

## Приложение Б

### DVH Statistics Report



Hospital/Clinic: Tomsk Regional Oncology Center Doc Number: Rx A: 19220170404.125217.000 Monaco 5.10.02  
 Patient Name: Abdullaeva G N K Save Plan Date/Time: Plan modified since last Save  
 Patient ID: TM20171073 Print Date/Time: Mar 25, 2019 15:36:59  
 Plan Name: CT1:SS\_CT1:PTV66vPTV70 Workstation ID: MONACO1 192.168.7.212  
 Description:  
 Comment: Treatment Unit not approved for Clinical use: Testing  
 Density overrides used in Monaco calculation  
 Frozen Dose

Structure	Volume (cm³)	Plan Name	Min Dose Gy	Max Dose Gy	Mean Dose Gy	Cold Ref Gy	Vol < (cm³)	% Vol < Cold Ref	Hot Ref Gy	Vol > (cm³)	% Vol > Hot Ref	% Inside Calc Vol	Inside StudySet
CTV66	231.578	PTV66vPTV70	60.835	73.696	68.608	66.000	24.747	10.69				100.00	Yes
CTV70	63.952	PTV66vPTV70	68.122	74.997	72.096	70.000	0.153	0.24	77.000	0.000	0.00	100.00	Yes
GTV	14.456	PTV66vPTV70	70.567	74.121	72.229	70.000	0.000	0.00	77.000	0.000	0.00	100.00	Yes
PTV66	627.834	PTV66vPTV70	47.511	75.264	67.594	63.700	62.151	9.90	77.000	0.000	0.00	100.00	Yes
PTV70	134.280	PTV66vPTV70	61.144	75.264	71.057	66.500	4.640	3.46	77.000	0.000	0.00	100.00	Yes
brainstem	25.280	PTV66vPTV70	1.531	22.867	6.401				40.000	0.000	0.00	100.00	Yes
esophagus	10.704	PTV66vPTV70	1.830	67.990	34.497				30.000	5.982	55.89	98.26	No
lung L	242.838	PTV66vPTV70	1.223	67.769	12.382							97.31	No
lung R	290.742	PTV66vPTV70	1.135	68.650	12.533							97.27	No
mandible	72.308	PTV66vPTV70	2.058	72.735	47.642				69.081	0.854	1.18	100.00	Yes
parotid gland L	20.904	PTV66vPTV70	2.115	69.094	32.298				30.000	10.541	50.43	100.00	Yes

Approved by: Name: \_\_\_\_\_ Signature: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_

Page 1 of 2

Рис.14. Статистические данные пациента АГНК SIB - 1.

### DVH Statistics Report



Hospital/Clinic: Tomsk Regional Oncology Center Doc Number: Rx A: 19220170404.125217.000 Monaco 5.10.02  
 Patient Name: Abdullaeva G N K Save Plan Date/Time: Plan modified since last Save  
 Patient ID: TM20171073 Print Date/Time: Mar 25, 2019 15:36:59  
 Plan Name: CT1:SS\_CT1:PTV66vPTV70 Workstation ID: MONACO1 192.168.7.212  
 Description:  
 Comment: Treatment Unit not approved for Clinical use: Testing  
 Density overrides used in Monaco calculation  
 Frozen Dose

Structure	Volume (cm³)	Plan Name	Min Dose Gy	Max Dose Gy	Mean Dose Gy	Cold Ref Gy	Vol < (cm³)	% Vol < Cold Ref	Hot Ref Gy	Vol > (cm³)	% Vol > Hot Ref	% Inside Calc Vol	Inside StudySet
parotid gland R	12.704	PTV66vPTV70	2.911	67.764	31.614				30.000	6.651	52.35	100.00	Yes
patient(Unsp.Tiss.)	5922.290	PTV66vPTV70	0.182	72.078	16.934							98.66	No
spinal cord	21.984	PTV66vPTV70	1.531	43.162	30.257				45.000	0.000	0.00	99.50	No
submand. gland L	4.284	PTV66vPTV70	56.660	74.019	67.779				30.000	4.284	100.00	100.00	Yes
submand. gland R	4.626	PTV66vPTV70	60.111	72.773	68.652				30.000	4.626	100.00	100.00	Yes

Resolution: 0.10 cm Bin Width: 0.010 Gy

All DVH data is based on DVH resolution and bin width for ALL beams with calculated dose.

Рис.15. Статистические данные пациента АГНК SIB - 2.

### DVH Statistics Report



Hospital/Clinic: Tomsk Regional Oncology Center  
 Patient Name: Abdullaeva G N K  
 Patient ID: TM20171073  
 Plan Name: CT1\_SS\_CT1:PTV66vSEQ1+PTV70vSEQ1  
 Description:  
 Comment:  
 Base Plans: CT1:PTV66vSEQ1, CT1:PTV70vSEQ1

Doc Number: Rx A: uncalculated Monaco 5.10.02  
 Save Plan Date/Time:  
 Print Date/Time: Mar 25, 2019 15:53:55  
 Workstation ID: MONACO1 192.168.7.212

Structure	Volume (cm³)	Plan Name	Min Dose Gy	Max Dose Gy	Mean Dose Gy	Cold Ref Gy	Vol < (cm³)	% Vol < Cold Ref	Hot Ref Gy	Vol > (cm³)	% Vol > Hot Ref	% Inside Calc Vol	Inside StudySet
CTV66	231.578	PTV66vSEQ1+P TV70vSEQ1	61.717	75.366	69.172	62.700	0.007	0.00	77.000	0.000	0.00	100.00	Yes
CTV70	63.952	PTV66vSEQ1+P TV70vSEQ1	68.995	75.104	72.183	66.500	0.000	0.00	77.000	0.000	0.00	100.00	Yes
Carbon Fiber	5890.966	PTV66vSEQ1+P TV70vSEQ1	0.099	50.664	9.839							99.61	No
GTV	14.456	PTV66vSEQ1+P TV70vSEQ1	69.946	74.625	72.330							100.00	Yes
PTV66	627.834	PTV66vSEQ1+P TV70vSEQ1	51.250	75.366	69.215	62.700	0.653	0.10	77.000	0.000	0.00	100.00	Yes
PTV70	134.280	PTV66vSEQ1+P TV70vSEQ1	63.818	75.366	71.767	66.500	0.176	0.13	77.000	0.000	0.00	100.00	Yes
brainstem	25.280	PTV66vSEQ1+P TV70vSEQ1	1.715	27.560	8.043							100.00	Yes
esophagus	10.704	PTV66vSEQ1+P TV70vSEQ1	1.809	68.954	36.459							98.26	No
lung L	242.838	PTV66vSEQ1+P TV70vSEQ1	1.293	69.734	13.409							97.31	No
lung R	290.742	PTV66vSEQ1+P TV70vSEQ1	1.162	68.152	13.083							97.27	No
mandible	72.308	PTV66vSEQ1+P TV70vSEQ1	2.292	73.355	52.793							100.00	Yes

Approved by: Name: \_\_\_\_\_ Signature: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_

Page 1 of 2

Рис.16. Статистические данные пациента АГНК SEQ - 1.

### DVH Statistics Report



Hospital/Clinic: Tomsk Regional Oncology Center  
 Patient Name: Abdullaeva G N K  
 Patient ID: TM20171073  
 Plan Name: CT1\_SS\_CT1:PTV66vSEQ1+PTV70vSEQ1  
 Description:  
 Comment:

Doc Number: Rx A: uncalculated Monaco 5.10.02  
 Save Plan Date/Time:  
 Print Date/Time: Mar 25, 2019 15:53:55  
 Workstation ID: MONACO1 192.168.7.212

Structure	Volume (cm³)	Plan Name	Min Dose Gy	Max Dose Gy	Mean Dose Gy	Cold Ref Gy	Vol < (cm³)	% Vol < Cold Ref	Hot Ref Gy	Vol > (cm³)	% Vol > Hot Ref	% Inside Calc Vol	Inside StudySet
parotid gland L	20.904	PTV66vSEQ1+P TV70vSEQ1	2.258	71.359	34.036							100.00	Yes
parotid gland R	12.704	PTV66vSEQ1+P TV70vSEQ1	3.053	70.721	34.253							100.00	Yes
patient(Unsp.Tiss.)	5922.290	PTV66vSEQ1+P TV70vSEQ1	0.189	74.556	17.960							99.06	No
spinal cord	21.984	PTV66vSEQ1+P TV70vSEQ1	1.518	46.201	32.070							99.50	No
submand. gland L	4.284	PTV66vSEQ1+P TV70vSEQ1	64.363	73.414	70.042							100.00	Yes
submand. gland R	4.626	PTV66vSEQ1+P TV70vSEQ1	64.933	73.490	70.899							100.00	Yes

Resolution: 0.10 cm Bin Width: 0.010 Gy

All DVH data is based on DVH resolution and bin width for ALL beams with calculated dose.

Рис.17. Статистические данные пациента АГНК SEQ - 2.

### DVH Statistics Report



Hospital/Clinic: Tomsk Regional Oncology Center Doc Number: Rx A: 19220170803.104901.001 Monaco 5.10.02  
 Patient Name: Grigor'eva E.A Save Plan Date/Time: Plan modified since last Save  
 Patient ID: TM20172808 Print Date/Time: Mar 25, 2019 14:59:47  
 Plan Name: CT1\_SS\_CT1:PTV60BOoOoOSt Workstation ID: MONACO1 192.168.7.212  
 Description:  
 Comment: Treatment Unit not approved for Clinical use: Testing  
 Density overrides used in Monaco calculation

Structure	Volume (cm³)	Plan Name	Min Dose Gy	Max Dose Gy	Mean Dose Gy	Cold Ref Gy	Vol < (cm³)	% Vol < Cold Ref	Hot Ref Gy	Vol > (cm³)	% Vol > Hot Ref	% Inside Calc Vol	Inside StudySet
PTV54	392.676	PTV60BOoOoOSt	36.820	66.781	58.773	51.300	3.083	0.78	66.000	0.021	0.01	100.00	Yes
PTV60	263.224	PTV60BOoOoOSt	36.820	66.781	61.040	57.000	2.324	0.88	66.000	0.021	0.01	100.00	Yes
brainstem	31.736	PTV60BOoOoOSt	1.027	32.992	3.520				40.000	0.000	0.00	100.00	Yes
esophagus	11.520	PTV60BOoOoOSt	0.593	52.659	22.747				45.000	2.535	22.01	100.00	No
mandible	46.806	PTV60BOoOoOSt	1.768	65.521	49.518				0.000	46.806	100.00	100.00	Yes
parotid gland L	21.904	PTV60BOoOoOSt	2.298	56.951	35.019				20.000	14.854	67.81	100.00	Yes
parotid gland R	21.308	PTV60BOoOoOSt	3.013	64.549	45.271				20.000	18.590	87.24	100.00	Yes
patient(Unsp.Tiss.)	7883.848	PTV60BOoOoOSt	0.052	66.985	10.115				57.000	93.812	1.19	99.75	No
spinal cord	21.874	PTV60BOoOoOSt	0.533	39.336	23.794				40.000	0.000	0.00	100.00	No
teeth	22.910	PTV60BOoOoOSt	7.134	64.554	44.451							100.00	Yes

Approved by: Name: \_\_\_\_\_ Signature: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_

Page 1 of 2

Рис.18. Статистические данные пациента ГЕА SIB.

### DVH Statistics Report



Hospital/Clinic: Tomsk Regional Oncology Center Doc Number: Rx A: uncalculated Monaco 5.10.02  
 Patient Name: Grigor'eva E.A Save Plan Date/Time: Plan modified since last Save  
 Patient ID: TM20172808 Print Date/Time: Mar 25, 2019 15:09:03  
 Plan Name: CT1\_SS\_CT1:SEQ54f27+SEQ60f3012 Workstation ID: MONACO1 192.168.7.212  
 Description:  
 Comment: Density overrides used in Monaco calculation  
 Base Plans: CT1:SEQ54f27, CT1:SEQ60f30

Structure	Volume (cm³)	Plan Name	Min Dose Gy	Max Dose Gy	Mean Dose Gy	Cold Ref Gy	Vol < (cm³)	% Vol < Cold Ref	Hot Ref Gy	Vol > (cm³)	% Vol > Hot Ref	% Inside Calc Vol	Inside StudySet
CTV54	59.794	SEQ54f27+SEQ60f3012	56.101	63.218	58.978	51.300	0.000	0.00	66.000	0.000	0.00	100.00	Yes
CTV60	82.236	SEQ54f27+SEQ60f3012	59.070	64.124	61.565	57.000	0.000	0.00	66.000	0.000	0.00	100.00	Yes
CTV60/2	36.214	SEQ54f27+SEQ60f3012	56.191	66.330	61.551							100.00	Yes
Carbon Fiber	6972.124	SEQ54f27+SEQ60f3012	0.048	24.663	5.006							100.00	No
Lung L	405.064	SEQ54f27+SEQ60f3012	0.442	55.656	4.817							100.00	No
Lung R	489.062	SEQ54f27+SEQ60f3012	0.474	62.164	5.826							100.00	No
PTV54	392.676	SEQ54f27+SEQ60f3012	37.444	66.330	60.350							100.00	Yes
PTV60	263.224	SEQ54f27+SEQ60f3012	37.444	66.330	61.220							100.00	Yes
brainstem	31.736	SEQ54f27+SEQ60f3012	1.080	39.494	4.036							100.00	Yes
esophagus	11.520	SEQ54f27+SEQ60f3012	0.628	59.870	28.438							100.00	No
mandible	46.806	SEQ54f27+SEQ60f3012	1.990	66.410	51.255							100.00	Yes

Approved by: Name: \_\_\_\_\_ Signature: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_

Page 1 of 2

Рис.19. Статистические данные пациента ГЕА SEQ -1.



## DVH Statistics Report



Hospital/Clinic: Tomsk Regional Oncology Center Doc Number: Rx A: uncalculated Monaco 5.10.02  
 Patient Name: Grigor'eva E.A. Save Plan Date/Time:  
 Patient ID: TM20172808 Print Date/Time: Mar 25, 2019 15:09:03  
 Plan Name: CT1\_SS\_CT1:SEQ54f27+SEQ60f3012 Workstation ID: MONACO1 192.168.7.212  
 Description:  
 Comment: Density overrides used in Monaco calculation

Structure	Volume (cm³)	Plan Name	Min Dose Gy	Max Dose Gy	Mean Dose Gy	Cold Ref Gy	Vol < (cm³)	% Vol < Cold Ref	Hot Ref Gy	Vol > (cm³)	% Vol > Hot Ref	% Inside Calc Vol	Inside StudySet
parotid gland L	21.904	SEQ54f27+SEQ60f3012	2.601	60.530	38.226							100.00	Yes
parotid gland R	21.308	SEQ54f27+SEQ60f3012	3.414	63.132	50.168							100.00	Yes
patient(Unsp.Tiss.)	7883.848	SEQ54f27+SEQ60f3012	0.077	70.557	10.809							100.00	No
spinal cord	21.874	SEQ54f27+SEQ60f3012	0.544	43.278	27.020							100.00	No
teeth	22.910	SEQ54f27+SEQ60f3012	9.047	64.851	47.210							100.00	Yes

Resolution: 0.10 cm Bin Width: 0.010 Gy  
 All DVH data is based on DVH resolution and bin width for ALL beams with calculated dose.

Рис.12. Статистические данные пациента ГЕА SEQ -2 .

## DVH Statistics Report



Hospital/Clinic: Tomsk Regional Oncology Center Doc Number: Rx A: 19220180323.102401.000 Monaco 5.10.02  
 Patient Name: Panizovich A.T. Save Plan Date/Time: Plan modified since last Save  
 Patient ID: TM20171047 Print Date/Time: Mar 25, 2019 15:17:41  
 Plan Name: CT1\_SS\_CT1:PTV66vPTV70fin Workstation ID: MONACO1 192.168.7.212  
 Description:  
 Comment: Treatment Unit not approved for Clinical use: Testing

Structure	Volume (cm³)	Plan Name	Min Dose Gy	Max Dose Gy	Mean Dose Gy	Cold Ref Gy	Vol < (cm³)	% Vol < Cold Ref	Hot Ref Gy	Vol > (cm³)	% Vol > Hot Ref	% Inside Calc Vol	Inside StudySet
CTV70	79.328	PTV66vPTV70fin	65.933	74.591	71.530	70.000	0.981	1.24	77.000	0.000	0.00	100.00	Yes
GTV	24.650	PTV66vPTV70fin	69.395	73.970	71.587	66.500	0.000	0.00	77.000	0.000	0.00	100.00	Yes
PTV66	396.710	PTV66vPTV70fin	56.278	74.591	69.346	62.700	0.656	0.17	77.000	0.000	0.00	100.00	Yes
PTV70	158.584	PTV66vPTV70fin	61.599	74.591	70.974	66.500	0.784	0.49	77.000	0.000	0.00	100.00	Yes
brainstem	24.076	PTV66vPTV70fin	0.556	15.601	1.596				15.601	0.000	0.00	100.00	Yes
esophagus	14.760	PTV66vPTV70fin	0.686	66.871	31.634				30.000	7.732	52.38	100.00	No
lung L	643.852	PTV66vPTV70fin	0.323	69.388	6.019							100.00	No
lung R	688.438	PTV66vPTV70fin	0.318	67.463	5.803							100.00	No
mandible	91.188	PTV66vPTV70fin	0.858	59.935	26.728				48.953	1.077	1.18	100.00	Yes
oral cavity	288.544	PTV66vPTV70fin	0.959	75.800	26.390							100.00	Yes
parotid gland L	21.360	PTV66vPTV70fin	0.979	71.481	35.216				30.000	11.267	52.75	100.00	Yes

Approved by: Name: \_\_\_\_\_ Signature: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_

Page 1 of 2

Рис.21. Статистические данные пациента ПАТ SIB - 1.

## DVH Statistics Report



Hospital/Clinic: Tomsk Regional Oncology Center Doc Number: Rx A: 19220180323.102401.000 Monaco 5.10.02  
 Patient Name: Panizovich A.T Save Plan Date/Time: Plan modified since last Save  
 Patient ID: TM20171047 Print Date/Time: Mar 25, 2019 15:17:41  
 Plan Name: CT1\_SS\_CT1:PTV66vPTV70fin Workstation ID: MONACO1 192.168.7.212  
 Description:  
 Comment: Treatment Unit not approved for Clinical use: Testing

Structure	Volume (cm³)	Plan Name	Min Dose Gy	Max Dose Gy	Mean Dose Gy	Cold Ref Gy	Vol < (cm³)	% Vol < Cold Ref	Hot Ref Gy	Vol > (cm³)	% Vol > Hot Ref	% Inside Calc Vol	Inside StudySet
parotid gland R	21.838	PTV66vPTV70fin	0.982	72.068	32.107				29.975	10.375	47.51	100.00	Yes
patient(Unsp.Tiss.)	7571.784	PTV66vPTV70fin	0.070	73.710	11.635							99.68	No
spinal cord	30.226	PTV66vPTV70fin	0.304	42.789	24.632				45.000	0.000	0.00	100.00	No
submand. gland L	8.276	PTV66vPTV70fin	50.990	72.170	66.148				30.000	8.276	100.00	100.00	Yes
submand. gland R	8.408	PTV66vPTV70fin	40.450	72.716	65.219				30.000	8.408	100.00	100.00	Yes

Resolution: 0.10 cm Bin Width: 0.010 Gy  
 All DVH data is based on DVH resolution and bin width for ALL beams with calculated dose.

Рис.22. Статистические данные пациента ПАТ SIB - 2.

## DVH Statistics Report



Hospital/Clinic: Tomsk Regional Oncology Center Doc Number: Rx A: uncalculated Monaco 5.10.02  
 Patient Name: Panizovich A.T Save Plan Date/Time:  
 Patient ID: TM20171047 Print Date/Time: Mar 25, 2019 15:24:28  
 Plan Name: CT1\_SS\_CT1:SEQPTV66f33+SEQPTV70f2 Workstation ID: MONACO1 192.168.7.212  
 Description:  
 Comment: BASE PLAN HAS CHANGED  
 Base Plans: CT1:SEQPTV66f33, CT1:SEQPTV70f2

Structure	Volume (cm³)	Plan Name	Min Dose Gy	Max Dose Gy	Mean Dose Gy	Cold Ref Gy	Vol < (cm³)	% Vol < Cold Ref	Hot Ref Gy	Vol > (cm³)	% Vol > Hot Ref	% Inside Calc Vol	Inside StudySet
CTV66	97.072	SEQPTV66f33+SEQPTV70f2	66.051	76.273	71.412	62.700	0.000	0.00	77.000	0.000	0.00	100.00	Yes
CTV70	79.328	SEQPTV66f33+SEQPTV70f2	66.453	77.222	73.709	66.500	0.001	0.00	77.000	0.002	0.00	100.00	Yes
GTV	24.650	SEQPTV66f33+SEQPTV70f2	70.111	76.735	73.862							100.00	Yes
PTV66	396.710	SEQPTV66f33+SEQPTV70f2	56.101	77.222	71.318							100.00	Yes
PTV70	158.584	SEQPTV66f33+SEQPTV70f2	63.156	77.222	73.113							100.00	Yes
brainstem	24.076	SEQPTV66f33+SEQPTV70f2	0.611	13.310	1.600							100.00	Yes
esophagus	14.760	SEQPTV66f33+SEQPTV70f2	0.716	65.961	31.642							100.00	No
lung L	643.852	SEQPTV66f33+SEQPTV70f2	0.373	69.413	6.350							100.00	No
lung R	688.438	SEQPTV66f33+SEQPTV70f2	0.335	67.401	5.835							100.00	No
mandible	91.188	SEQPTV66f33+SEQPTV70f2	0.891	58.490	27.203							100.00	Yes
oral cavity	288.544	SEQPTV66f33+SEQPTV70f2	0.965	79.191	27.899							100.00	Yes

Approved by: Name: \_\_\_\_\_ Signature: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_

Рис.23. Статистические данные пациента ПАТ SEQ - 1.

### DVH Statistics Report



Hospital/Clinic: Tomsk Regional Oncology Center  
 Patient Name: Panizovich A.T  
 Patient ID: TM20171047  
 Plan Name: CT1\_SS\_CT1:SEQPTV66F33+SEQPTV70I2  
 Description:  
 Comment: BASE PLAN HAS CHANGED

Doc Number: Rx A: uncalculated Monaco 5.10.02  
 Save Plan Date/Time:  
 Print Date/Time: Mar 25, 2019 15:24:28  
 Workstation ID: MONACO1 192.168.7.212

Structure	Volume (cm³)	Plan Name	Min Dose Gy	Max Dose Gy	Mean Dose Gy	Cold Ref Gy	Vol < (cm³)	% Vol < Cold Ref	Hot Ref Gy	Vol > (cm³)	% Vol > Hot Ref	% Inside Calc Vol	Inside StudySet
parotid gland L	21.360	SEQPTV66F33+SEQPTV70I2	1.061	73.264	34.975							100.00	Yes
parotid gland R	21.838	SEQPTV66F33+SEQPTV70I2	0.988	72.474	31.463							100.00	Yes
patient(Unsp.Tiss.)	7571.784	SEQPTV66F33+SEQPTV70I2	0.063	75.969	11.825							100.00	No
spinal cord	30.226	SEQPTV66F33+SEQPTV70I2	0.347	45.729	25.353							100.00	No
submand. gland L	8.276	SEQPTV66F33+SEQPTV70I2	50.741	74.416	68.172							100.00	Yes
submand. gland R	8.408	SEQPTV66F33+SEQPTV70I2	38.908	73.760	66.496							100.00	Yes

Resolution: 0.10 cm Bin Width: 0.010 Gy

All DVH data is based on DVH resolution and bin width for ALL beams with calculated dose.

Рис.24. Статистические данные пациента ПАТ SEQ - 2.

### DVH Statistics Report



Hospital/Clinic: Tomsk Regional Oncology Center  
 Patient Name: Vasevich V.A  
 Patient ID: TM2019609  
 Plan Name: CT1\_SS\_CT1:ptv69dmlc  
 Description:  
 Comment:

Doc Number: Rx A: 19220190206.165152.000 Monaco 5.10.02  
 Save Plan Date/Time: Plan modified since last Save  
 Print Date/Time: Mar 25, 2019 15:58:40  
 Workstation ID: MONACO1 192.168.7.212

Structure	Volume (cm³)	Plan Name	Min Dose Gy	Max Dose Gy	Mean Dose Gy	Cold Ref Gy	Vol < (cm³)	% Vol < Cold Ref	Hot Ref Gy	Vol > (cm³)	% Vol > Hot Ref	% Inside Calc Vol	Inside StudySet
Esophagus	33.176	ptv69dmlc	0.008	57.431	13.360							98.94	No
GTV0	95.478	ptv69dmlc	65.934	83.368	71.768	68.600	2.073	2.17	77.835	0.037	0.04	100.00	Yes
Mandibulae	55.526	ptv69dmlc	1.302	73.562	31.096				70.000	0.071	0.13	100.00	Yes
PTV54	673.596	ptv69dmlc	23.224	83.368	62.592	51.300	14.206	2.11	77.000	0.086	0.01	100.00	Yes
PTV60	483.460	ptv69dmlc	23.224	83.368	65.857	57.000	22.977	4.75	77.000	0.086	0.02	100.00	Yes
PTV70	209.256	ptv69dmlc	37.193	83.368	70.818	66.500	5.782	2.76	77.000	0.085	0.04	100.00	Yes
Parotid gland L	20.046	ptv69dmlc	3.183	75.169	34.455							100.00	Yes
Parotid gland R	23.120	ptv69dmlc	1.690	56.697	29.149							100.00	Yes
Patient(Unsp.Tiss.)	15298.768	ptv69dmlc	0.001	72.507	6.216							99.61	No
Spinal cord	73.782	ptv69dmlc	0.006	38.959	15.228				40.000	0.000	0.00	99.73	No

Resolution: 0.10 cm Bin Width: 0.010 Gy

All DVH data is based on DVH resolution and bin width for ALL beams with calculated dose.

Approved by: Name: \_\_\_\_\_ Signature: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_

Рис.25. Статистические данные пациента ВВА SIB.

### DVH Statistics Report



Hospital/Clinic: Tomsk Regional Oncology Center Doc Number: Rx A: 19220180725.104021.001 Monaco 5.10.02  
 Patient Name: Voskresenskaya L.A. Save Plan Date/Time: Plan modified since last Save  
 Patient ID: TM20172100 Print Date/Time: Mar 25, 2019 14:22:54  
 Plan Name: CT1\_SS\_CT1:PTV70f29 Workstation ID: MONACO1 192.168.7.212  
 Description: PTV69  
 Comment: Treatment Unit not approved for Clinical use: Testing  
 Density overrides used in Monaco calculation

Structure	Volume (cm³)	Plan Name	Min Dose Gy	Max Dose Gy	Mean Dose Gy	Cold Ref Gy	Vol < (cm³)	% Vol < Cold Ref	Hot Ref Gy	Vol > (cm³)	% Vol > Hot Ref	% Inside Calc Vol	Inside StudySet
CTV50	96.892	PTV70f29	50.130	70.807	54.649	50.000	0.000	0.00	77.000	0.000	0.00	100.00	Yes
CTV70	50.120	PTV70f29	67.925	75.966	72.332	70.000	0.255	0.51	77.000	0.000	0.00	100.00	Yes
GTV	7.728	PTV70f29	69.101	74.498	71.917	70.000	0.082	1.05	77.000	0.000	0.00	100.00	Yes
PTV50	302.174	PTV70f29	42.735	75.966	58.999	47.500	0.064	0.02	77.000	0.000	0.00	100.00	Yes
PTV70	82.762	PTV70f29	61.791	75.966	71.544	65.550	0.375	0.45	77.000	0.000	0.00	100.00	Yes
brainstem	27.084	PTV70f29	0.678	35.700	3.670				49.800	0.000	0.00	100.00	Yes
esophagus	16.792	PTV70f29	0.192	58.265	10.469				33.178	2.880	17.15	98.07	No
mandible	64.212	PTV70f29	1.830	73.244	43.596							100.00	Yes
patient(Unsp.Tiss.)	10119.860	PTV70f29	0.029	74.862	7.537							98.48	No
spinal cord	31.450	PTV70f29	0.122	41.243	17.653				41.500	0.000	0.00	99.03	No
teeth	15.452	PTV70f29	2.483	67.150	18.623				30.000	3.457	22.37	100.00	Yes

Approved by: Name: \_\_\_\_\_ Signature: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_

Page 1 of 2

Рис.26. Статистические данные пациента ВЛА SIB.

### DVH Statistics Report



Hospital/Clinic: Tomsk Regional Oncology Center Doc Number: Rx A: 19220180320.135428.000 Monaco 5.10.02  
 Patient Name: Voskresenskaya L.A. Save Plan Date/Time: Plan modified since last Save  
 Patient ID: TM20172100 Print Date/Time: Mar 25, 2019 14:53:59  
 Plan Name: CT1\_SS\_CT1:SEQPTV70f26 Workstation ID: MONACO1 192.168.7.212  
 Description: PTV69  
 Comment: Treatment Unit not approved for Clinical use: Testing  
 Density overrides used in Monaco calculation

Structure	Volume (cm³)	Plan Name	Min Dose Gy	Max Dose Gy	Mean Dose Gy	Cold Ref Gy	Vol < (cm³)	% Vol < Cold Ref	Hot Ref Gy	Vol > (cm³)	% Vol > Hot Ref	% Inside Calc Vol	Inside StudySet
PTV50	302.174	SEQPTV70f26	0.098	22.648	10.573	50.000	302.174	100.00	75.000	0.000	0.00	100.00	Yes
PTV70	82.762	SEQPTV70f26	18.526	22.648	21.185	19.000	0.041	0.05	22.000	1.061	1.28	100.00	Yes
brainstem	27.084	SEQPTV70f26	0.151	7.673	0.756							100.00	Yes
esophagus	16.792	SEQPTV70f26	0.007	0.370	0.069				35.000	0.000	0.00	98.07	No
mandible	64.212	SEQPTV70f26	0.419	22.648	11.709							100.00	Yes
patient(Unsp.Tiss.)	10119.860	SEQPTV70f26	0.001	22.276	0.763							98.48	No
spinal cord	31.450	SEQPTV70f26	0.005	9.139	1.785				9.139	0.000	0.00	99.03	No
teeth	15.452	SEQPTV70f26	1.436	20.447	8.667				30.000	0.000	0.00	100.00	Yes

Resolution: 0.10 cm Bin Width: 0.010 Gy

All DVH data is based on DVH resolution and bin width for ALL beams with calculated dose.

Approved by: Name: \_\_\_\_\_ Signature: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_

Page 1 of 1

Рис.27. Статистические данные пациента ВЛА SEQ.